Mechanismus und Fragmentierung von γ - Aminoalkoholderivaten mit primärem und tertiärem Nukleofug

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Hansjörg Gerold Enderle

aus Rheinfelden/Baden (Deutschland)

Basel 1967

Mechanismus und Fragmentierung von γ - Aminoalkoholderivaten mit primärem und tertiärem Nukleofug

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Hansjörg Gerold Enderle

aus Rheinfelden/Baden (Deutschland)

Basel 1967

Druck: PAUL JLLG Photo-Offsetdruck, Stuttgart

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel auf Antrag der

Herren Professoren

Dr. C.A. Grob
Dr. Ch. Tamm

Basel, den 28. November 1967

Prof. Dr. H. Huber
Dekan

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde in den Laboratorien des Institutes für Organische Chemie der Universität Basel unter Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob ausgeführt.

Ich danke Herrn Prof. Grob für seine stete Hilfsbereitschaft und sein reges Interesse an dieser Arbeit.

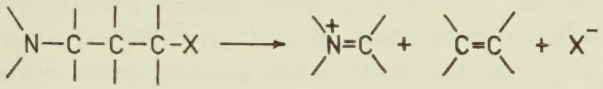
Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	THEORETISCHER TEIL	
I.	Einleitung und Problemstellung	1
II. 1.	Synthesen der Modellverbindungen	
	a) Aminoverbindungen	17
	b) Homomorphe Verbindungen	25
II. 2.	Präparative Solvolysen	43
II. 3.	Kinetische Messungen	50
III.	Diskussion der Resultate	58
B.	EXPERIMENTELLER TEIL	
IV.	Synthesen	65
V.	Präparative Solvolysen	88
VI.	Kinetische Messungen	93
C.	ZUSAMMENFASSUNG	97
D.	LITERATURVERZEICHNIS	100
	CURRICULUM VITAE	107

THEORETISCHER TEIL

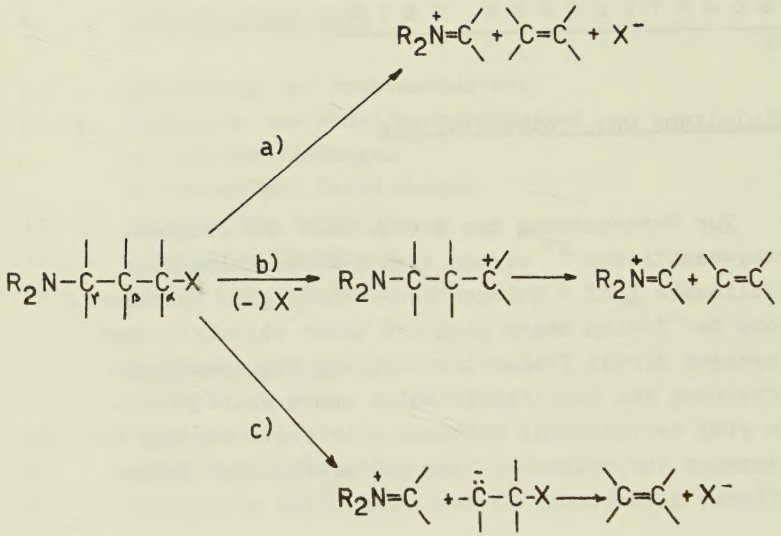
I. Einleitung und Problemstellung

Zur Untersuchung des Mechanismus von Fragmentierungsreaktionen [1] eignen sich γ-Amino-halogenide und Sulfonate 1 (X = Halogen bezw. RSO_3) ganz besonders. In Form der freien Basen sind sie unter solvolytischen Bedingungen direkt fragmentierbar, was die kinetische Untersuchung des Reaktionsablaufes enorm erleichtert. Zudem sind verschiedene Methoden entwickelt worden, um das Ausmass der Fragmentierung und allfälliger Nebenreaktionen quantitativ zu bestimmen [2].



1

Die Fragmentierung von γ-Aminoalkyl-derivaten (1) kann nach drei Mechanismen, nämlich a, b und c ablaufen.



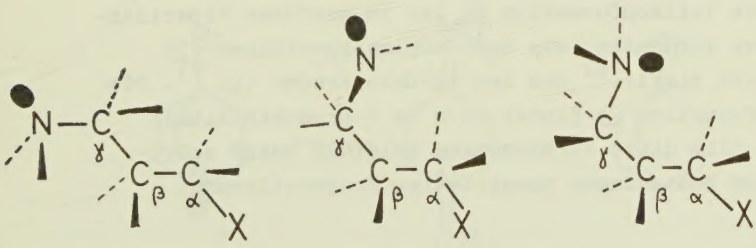
Diese unterscheiden sich in Bezug auf die zeitliche Folge der Ablösung der einzelnen Fragmente. So vollzieht sich die Fragmentierung in einem Schritt gemäss a) oder in zwei Schritten gemäss b) und c), je nachdem ob sich das Imoniumion und das Nukleofug X gleichzeitig oder nacheinander von der mittleren Gruppe -C-C- ablösen. Vorgang a) wird als synchroner Mechanismus bezeichnet, weil die C_α-X- und die C_β-C_γ-Bindungen gleichzeitig gelöst werden. Die Mechanismen b)

und c) sind zweistufige Vorgänge, wobei im ersten Fall ein Carbenium-Ion, im zweiten ein Carbanion als Zwischenstufe auftritt. Die Mechanismen a) und b) sind mit Sicherheit [2], Mechanismus c) mit grosser Wahrscheinlichkeit [3] nachgewiesen worden.

Im folgenden werden die bei weitem häufigsten Mechanismen a) und b) eingehender diskutiert.

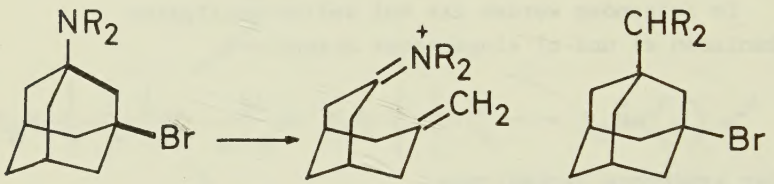
a) Der synchrone Mechanismus

Dieser Mechanismus tritt jeweils in Erscheinung, wenn gewisse stereoelektronische Bedingungen erfüllt sind, nämlich wenn sowohl die C_α-X-Bindung als auch das Orbital des Elektronenpaares des Stickstoffatoms antiperiplanar zur C_β-C_γ-Bindung gerichtet sind. Diese Orientierung besteht beispielsweise in der voll-gestaffelten Konformation 2a, aber auch in allen Rotameren, welche durch Drehung des N-Atoms umd die C_β-C_γ-Bindung aus 2a hervorgehen, wie z.B. 2b und 2c.

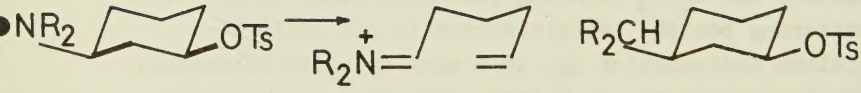


2a 2b 2c

Die Teilkonformation 2a ist beispielsweise anwesend in 3-Brom-aminoadamantan 3 [4] und cis-3-Aminocyclohexyltosylat 4 [5], welche in 80 %igem wässrigem Aethanol quantitativ fragmentieren.

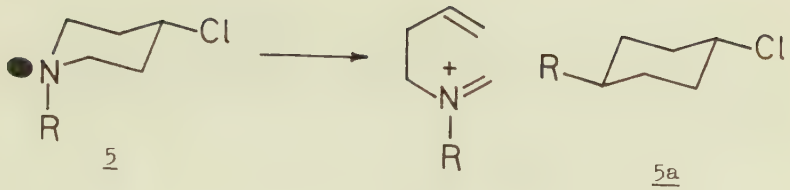


3 3a

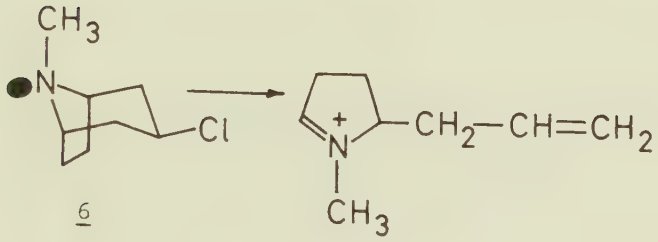


4 4a

Die Teilkonformation 2b ist in gewissen Piperidin-Derivaten vorhanden, wie den 4-Chlorpiperidinen (5) (R= H oder Alkyl) [6] und dem 3β-Chlortropan (6) [7]. Die Teilkonformation 2c findet sich im 4-Bromchinuclidin (7) [8]. Alle diese Verbindungen erleiden unter solvolytischen Bedingungen quantitative Fragmentierung.

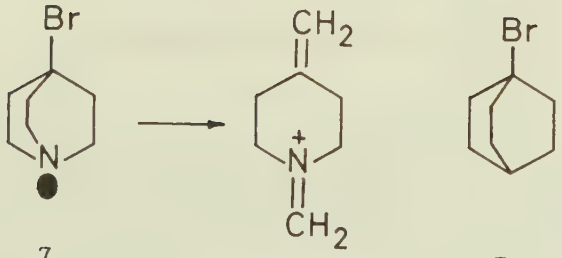


5 5a



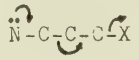
6

6a



7 7a

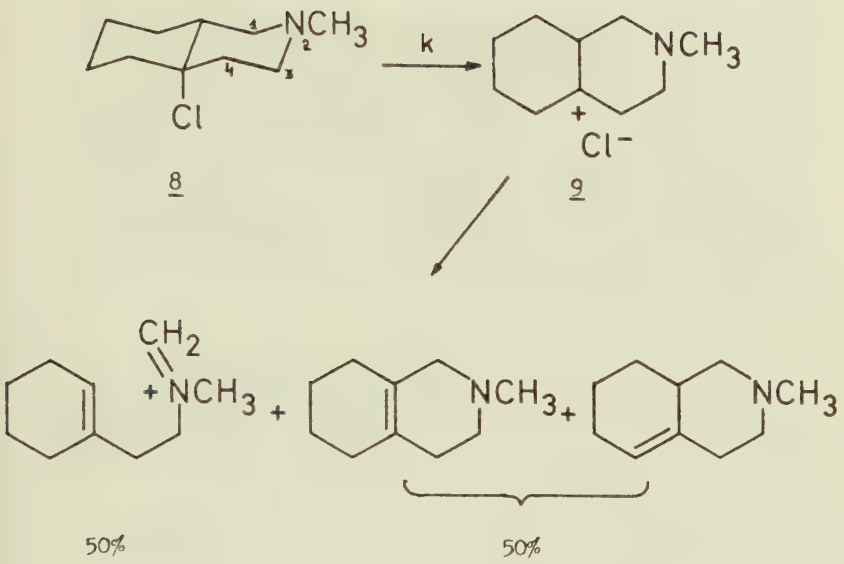
Da in allen diesen Fällen die Ablösung der nukleofugen Gruppe X durch die Aminogruppe gemäss dem Uebergangszustand



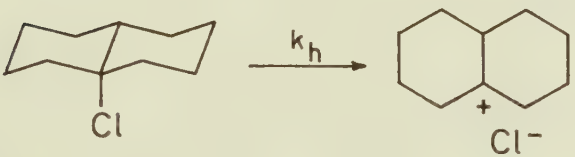
unterstützt wird, reagieren synchron fragmentierbare Systeme in der Regel bedeutend rascher als die homomorphen Verbindungen, welche statt der Aminogruppe eine sterisch gleichwertige Alkylgruppe besitzen. Die Homomorphen der Verbindungen 3 bis 7, nämlich 3a bis 7a, reagieren unter diesen Bedingungen über das entsprechende Carbenium-Ion und liefern Substitutions- bezw. Eliminationsprodukte nach dem S_N1- bezw. E1- Mechanismus. Die durch synchrone Fragmentierung a) hervorgerufene Erhöhung der Ionisationsgeschwindigkeit im Vergleich zum mehrstufigen Carbenium-Ion-Mechanismus b) wurde als frangomere Beschleunigung bezeichnet [4]. Dieser Effekt dient somit zum Nachweis des synchronen Fragmentierungs-Mechanismus.

b) Der zweistufige Carbenium-Ion-Mechanismus

Wird aus strukturellen Gründen die oben formulierte Orientierung der Atomfolge N-C-C-C-X erschwert oder verunmöglicht, so tritt der synchrone Mechanismus nicht auf. Falls überhaupt noch Fragmentierung eintritt, so erfolgt diese nach dem zweistufigen Mechanismus b).



8 9

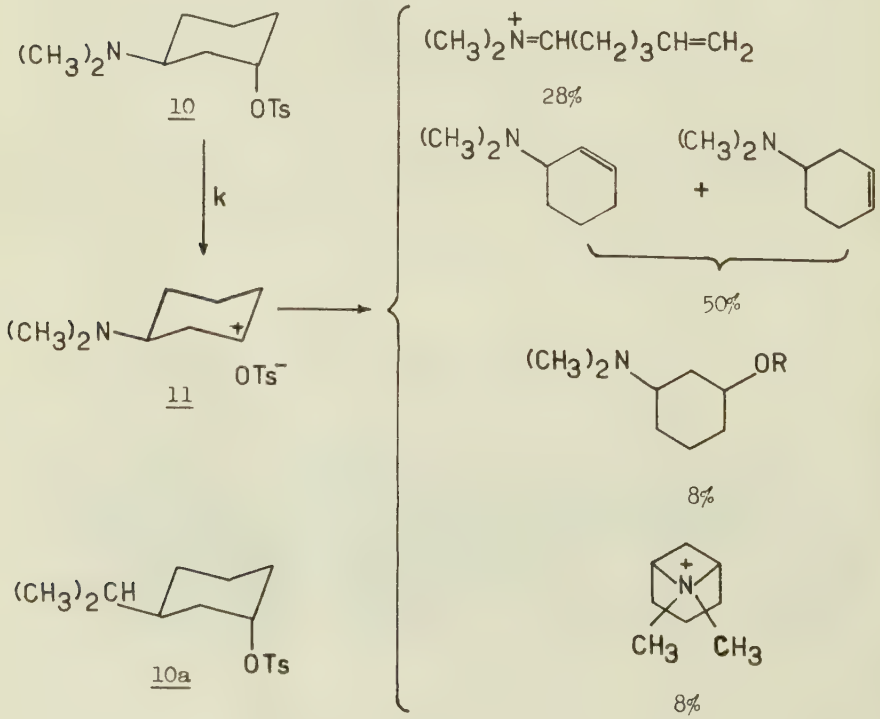


8a 9a

Das 10-Chlor-trans-decahydroisochinolin (8), dessen C-Cl-Bindung sich nicht antiperiplanar zur C_3-C_4-Bindung einstellen kann, liefert nebeneinander Fragmentierungs- und Eliminierungsprodukte [9]. Da die Reaktionsgeschwindigkeit k nur ca. 1/5 derjenigen des homomorphen 9-Chlor-trans-de-

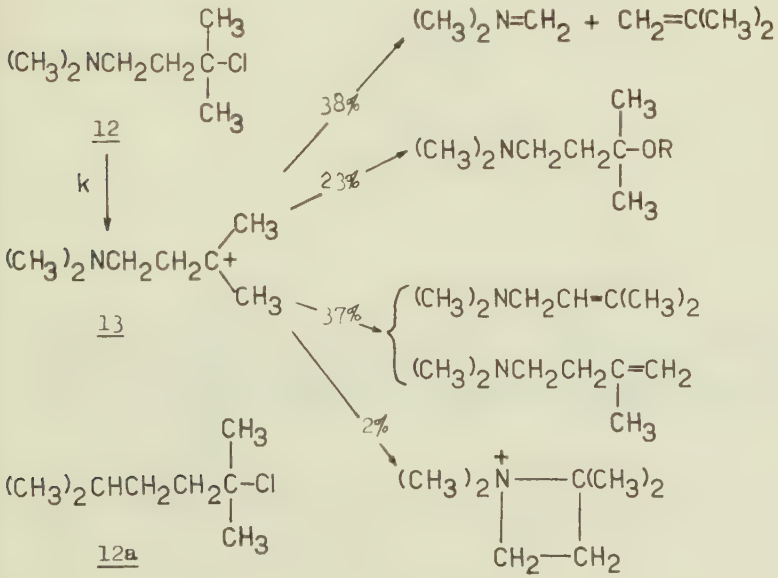
calins (8a) k_h beträgt, kann es sich nicht um den synchronen Mechanismus handeln. Die relativ geringe RG und die Produkte sprechen für eine durch den induktiven Effekt des N-Atoms erschwerte Ionisation zum Carbenium-Ion 9, dem Vorläufer der Fragmentierungs- und Eliminationsprodukte. Ein Verhältnis von $k/k_h < 1$ ist charakteristisch für den zweistufigen Carbenium-Ion-Mechanismus b). Je nach Struktur beträgt dieses Verhältnis 0,2 bis 0,8.

In der bevorzugten Konformation 10 des trans-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylates ist die C-OTs-Bindung wiederum nicht antiperiplanar in Bezug auf die zu lösende C2-C3-Bindung orientiert.



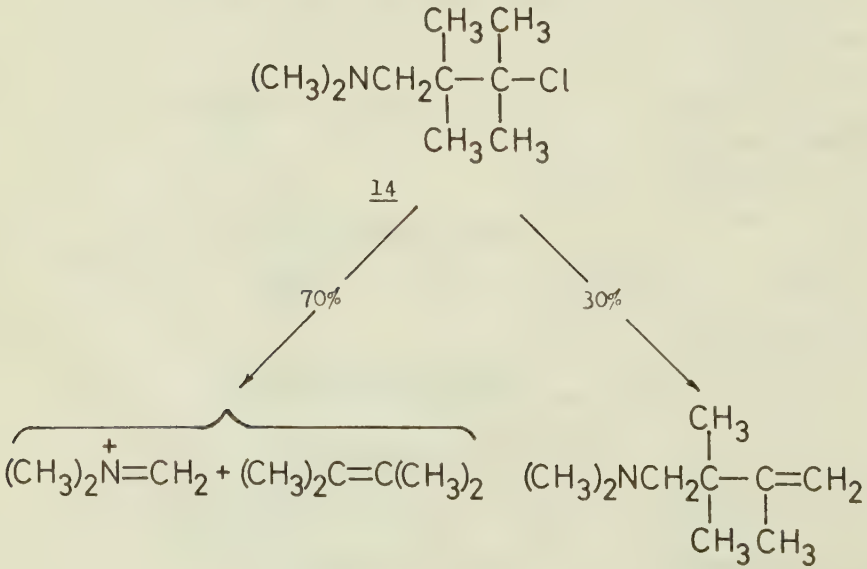
Wiederum spricht das Verhältnis der RG des γ-Aminotosylats 10 zur RG des homomorphen trans-3-Isopropylcyclo-hexyltosylats (10a) von 0,64 für eine geschwindigkeitsbestimmende Ionisation zum γ-Amino-carbenium-ion 11, dem Vorläufer der Fragmentierungs-, Eliminierungs-, Substitutions- und Ringschluss-Produkte [5]. Wie oben erwähnt erleidet das cis-Isomere 4 quantitative Fragmentierung, und zwar beträgt das Verhältnis $k/k_h = 39$.

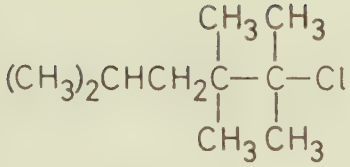
Interessanterweise wird der zweistufige Carbenium-Ion-Mechanismus b) auch bei einfachen, offenkettigen γ-Amino-halogeniden beobachtet [10], obwohl sie eine zur synchronen Fragmentierung geeignete Konformation, wie 2a, 2b oder 2c, einnehmen können. Diese Erscheinung hängt wohl damit zusammen, dass sich die Molekel infolge der Wärmebewegung nicht genügend oft oder lang in diesen Konformationen aufhalten.



So liefert die Solvolyse des α,α-dimethylierten γ-Aminochlorids 12 sämtliche zu erwartenden Folgeprodukte des Carbenium-Ions 13, darunter 38 % Fragmentierungsprodukt. Da die RG etwas kleiner ist als diejenige des homomorphen Alkylchlorids 12a (k/k_h = 0,75), erfolgt die Ionisation wiederum ohne Unterstützung der Aminogruppe, also über das Carbenium-Ion 13.

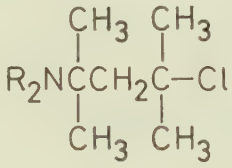
Ueberraschenderweise ändert sich das Bild wieder bei Einführung zusätzlicher geminaler Methylgruppen in β- oder γ-Stellung von 12. So reagiert das α,α,β,β-tetramethylierte γ-Aminochlorid 14 130 Mal rascher als sein Homomorphes 14a und zwar unter Bildung von 70 % Fragmentierungs- und 30 % Eliminierungs-Produkten [11)]





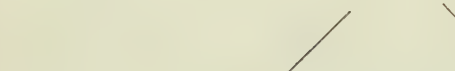
14a

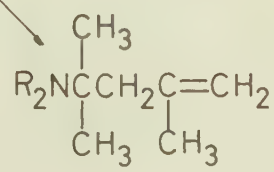
Die beschleunigte Fragmentierung ist somit von einer beschleunigten Eliminierung begleitet, und zwar in einer von externen Basen unabhängigen, unimolekularen Reaktion. Etwas weniger ausgeprägt sind die Beschleunigungen, d.h. die k/k_h-Werte, bei den $\alpha,\alpha,\gamma,\gamma$-tetramethylierten Derivaten 15 und 16, nämlich 2,3 bezw. 24. Wiederum tritt neben Fragmentierung nur Eliminierung zum Aminoolefin auf (vergl. Schema).



15 (R = H)

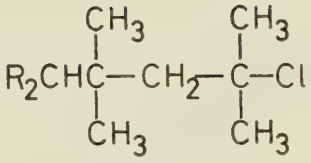
16 (R = Me)





30% Fragmentierung (R = H) 70% Eliminierung (R = H)

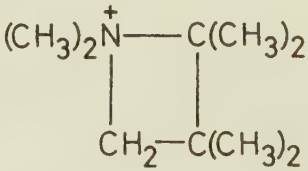
80% " (R = Me) 20% " (R = Me)



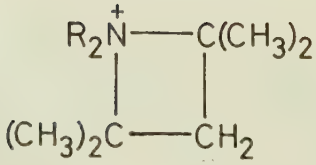
15a (R = H)
16a (R = Me)

Zur Erklärung dieser beschleunigten Fragmentierungs-Reaktionen bieten sich zunächst drei Mechanismen an:

1) Es könnte sich um eine anchimer beschleunigte Ringschlussreaktion handeln, und die zunächst gebildeten Azetidinium-Salze 17 und 18 die Vorläufer der Fragmentierungs- und Eliminierungsprodukte sein.



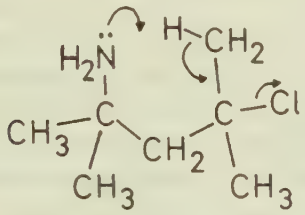
17



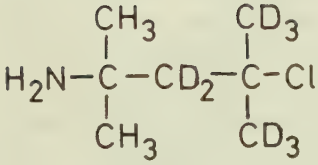
18a (R = H)
18b (R = Me)

Es konnte aber gezeigt werden [11a], dass 17 unter den Solvolysenbedingungen stabil ist. Durch Verwendung von C^{14}-markiertem γ-Aminochlorid 15 konnte ferner gezeigt werden, dass kein symmetrisches Azetidinium-Ion 18a auftritt. Damit entfällt der anchimere Effekt zur Deutung der obigen Beobachtungen.

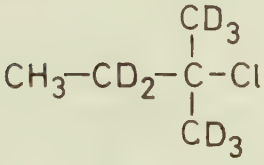
2) Eine zweite Erklärungsmöglichkeit basiert auf der Annahme zweier Simultanreaktionen, nämlich einer synchronen und somit beschleunigten Fragmentierung und einer anchimer beschleunigten Eliminierung. Im Falle des γ-Aminochlorids 15 wäre die Eliminierung gemäss 19 zu formulieren.



19



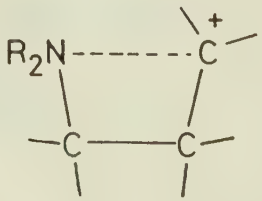
20



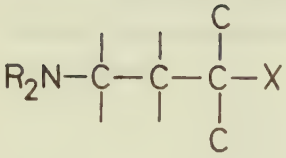
21

Eine derartige intramolekulare, Basen-induzierte Eliminierung müsste einen deutlichen primären Isotopeneffekt zeigen. Tatsächlich wurde bei der achtfach deuterierten Verbindung 20 ein Isotopeneffekt k/k_D von 2,15 gemessen [12]. Da aber bereits tertiäre Alkylchloride vom Typus 21 einen sekundären Isotopeneffekt von 2,36 zeigen [13], kann es sich beim obigen Vergleich von 15 und dem deuterierten Vertreter 20 nicht um einen primären Effekt handeln. Somit wird eine anchimer beschleunigte Eliminierung gemäss 19 unwahrscheinlich. Bevor dieser Mechanismus endgültig ausgeschaltet werden kann, sind weitere Versuche mit dem deuterierten System 14 erforderlich [14].

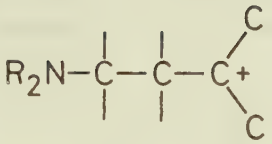
3) Es verbleibt ein dritter Mechanismus, welcher auf einem neuen Konzept beruht [15], die Tatsache aber bisher am besten zu erklären vermag. In diesem Fall wird angenommen, dass die Ionisierung des Chloratoms in den Verbindungen 14, 15 und 16 durch die Aminogruppe gemäss 22 unterstützt wird, ohne dass es aber zum Ringschluss, d.h. zur kovalenten Bindung zwischen dem N-Atom und dem α-C-Atom kommt. Für diese elektrostatische Wechselwirkung wurde der Ausdruck interne Solvatation geprägt [15]. Fragmentierung und Eliminierung wären demnach Folgereaktionen eines intern solvatisierten Ionenpaares 22.



22



23



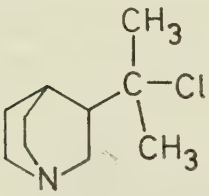
24

Dieser Mechanismus setzt voraus, dass sich das N-Atom dem α-C-Atom von der Rückseite nähern kann, und dass der eigentliche Ringschluss durch sterische oder andere Faktoren (z.B. Spannung) erschwert ist.

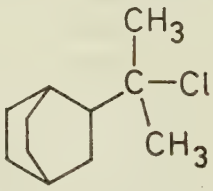
Offenkettige γ-Aminohalogenide mit tertiär gebundenem Nukleofug wie 23 reagieren somit nach zwei verschiedenen Mechanismen und wahrscheinlich über zwei verschiedene Zwischenstufen, nämlich über ein gewöhnliches Carbenium-Ion 24 oder ein intern solvatisiertes 22.

Um weitere Auskunft über das Verhalten von γ-Amino-Carbenium-Ionen zu erhalten, waren Versuche mit γ-Amino-tert.-alkylhalogeniden erforderlich, bei welchen eine Nachbargruppen-Beteiligung der Aminogruppe aus strukturellen Gründen ausgeschlossen ist. Ein solches Modell ist das 3-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (25). Die freie Drehbarkeit um die C_α-C_β-Bindung sollte nach bisherigen Erfahrungen

den synchronen Fragmentierungs-Mechanismus erschweren oder verunmöglichen, das tertiär gebundene Nukleofug zudem den zweistufigen Carbenium-Ion-Mechanismus begünstigen.



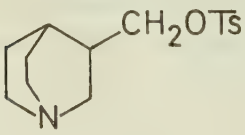
25



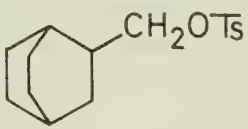
26

Durch Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeit und der Produkte mit jenen des homomorphen 2-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (26) sollte die Rolle des Stickstoffatoms bei der Ionisation abgeklärt werden.

Da bisher noch keine fragmentierbaren cyclischen γ-Amino-derivate mit primär gebundenem Nukleofug untersucht worden sind (offenkettige Vertreter erleiden quantitativ Ringschluss zum Azetidin [11a]), wurde das 3-Tosyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan 27 in die Untersuchung einbezogen. Wiederum sollte der Vergleich mit dem homomorphen Tosylat 28 eine eventuelle Beteiligung des N-Atoms am Ionisierungsschritt anzeigen.



27



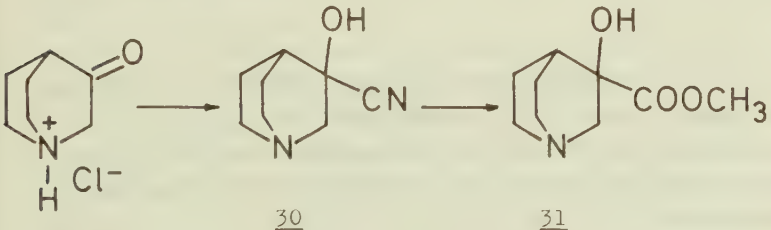
28

Es waren somit die vier Verbindungen 25 bis 28 zu synthetisieren, und die Stöchiometrie und Geschwindigkeit ihrer Reaktionen in 80 %igem Aethanol zu bestimmen.

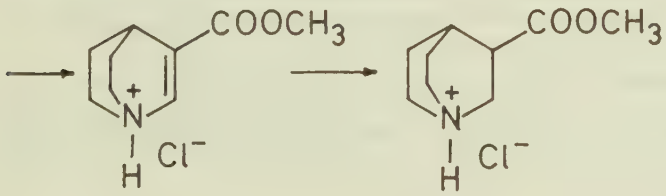
II. 1. Synthese der Modellverbindungen

Da der Syntheseweg sowohl der Aminoverbindungen als auch ihrer Homomorphen jeweils über gemeinsame Schlüsselverbindungen führen, soll der Diskussion der Synthesen ein der jeweiligen Verbindungsklasse entsprechendes Syntheseschema vorangestellt werden.

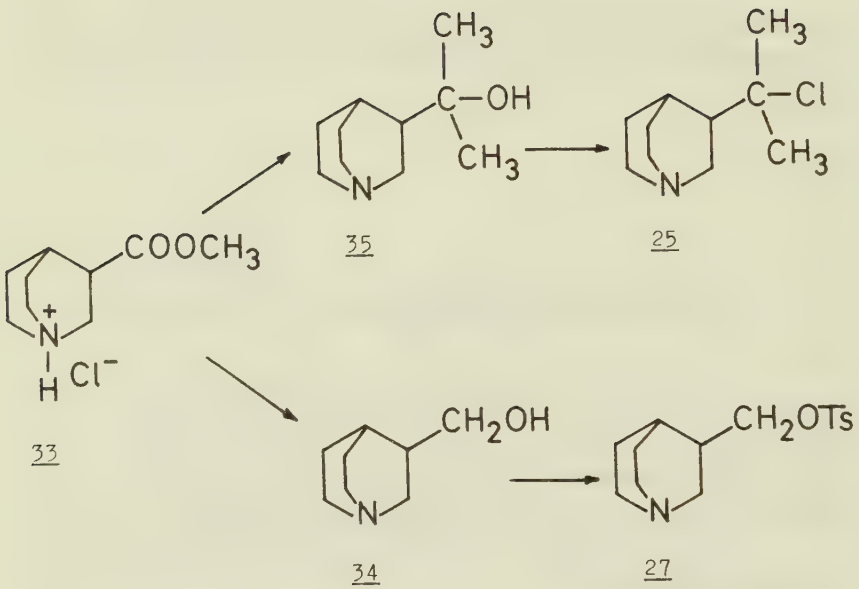
a) Aminoverbindungen



29 30 31



32 33



Als Ausgangsmaterial für die Synthesen der Aminoverbindungen diente das 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-on-hydrochlorid (29)*. Eine Standardmethode zur Herstellung dieser Verbindung wurde von H.U. Daeniker u. C.A. Grob beschrieben [16].

In Anlehnung an die Arbeiten von E. Renk [17] wurde durch Umsatz des Aminoketon-hydrochlorids 29 mit

---

*Im Handel bei Cilag-Chemie, Schaffhausen/Schweiz erhältlich.

KCN in wässeriger Lösung das 3-Hydroxy-3-cyano-1-azabicyclo-[2.2.2]octan (30) in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Aus diesem wurde durch Hydrolyse mit conc. Salzsäure bei Zimmertemperatur und anschliessender Behandlung des Hydrolyseproduktes mit Methanol, das bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt worden war, das Hydrochlorid des 3-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (31) in ca. 85 %iger Ausbeute erhalten.

Der Versuch, die Nitrilgruppe des Cyanhydrins 30 mit 10 %iger H_2O_2-Lösung in alkalischem Milieu [18] zum Säureamid zu hydrolysieren, und dieses durch Methanolyse in den Ester 31 zu überführen, ergab nur 43 % Gesamtausbeute.

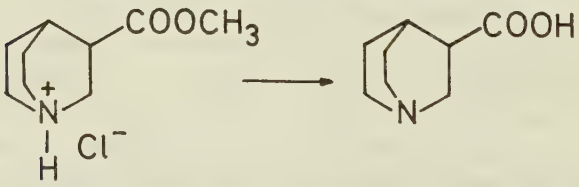
Die Eliminierung der Hydroxygruppe des α-Hydroxyesters 31 wurde durch Kochen mit Thionylchlorid erreicht, wobei in ca. 65 %iger Ausbeute das Hydrochlorid des α,β-ungesättigten Esters 32, nämlich des 3-Methoxycarbonyl-1-azabicyclo[2.2.2]octen-(2), erhalten wurde. Das dabei als Nebenprodukt anfallende dunkelbraune Oel liess sich auch durch Säulenchromatographie nicht auftrennen. Da zunächst angenommen wurde, dass es sich dabei unter anderem um noch nicht zerfallenen, primär gebildeten Chlorosulfitester [17) 19)] handelt, wurde das Produkt nochmals in Thionylchlorid erhitzt, wobei aber letztlich keine Verbesserung der Ausbeute des Esters 32 resultierte.

Die Hydrierung des α,β-ungesättigten γ-Aminosäureester-hydrochlorids 32 wurde nicht wie in der Literatur angegeben über PtO_2 [17)], sondern unter Ver-

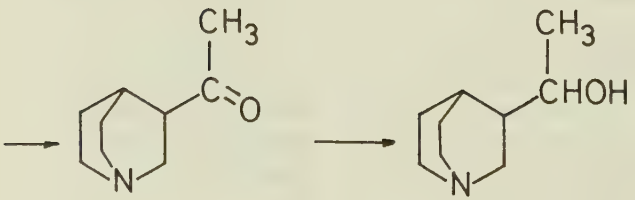
wendung des wesentlich billigeren Palladium-Kohle-Katalysators (10 %ig) durchgeführt. Die Ausbeuten an 3-Methoxycarbonyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-hydrochlorid (33) waren praktisch quantitativ.

Wie das oben angeführte Synthesechema (s.S.17) zeigt, war der Ester 33 die Schlüsselverbindung für die Herstellung des primären und tertiären γ-Aminoalkoholderivates 25 bezw. 27.

Auch das 3-(1'-Hydroxy-aethyl)-1-azabicyclo [2.2.2]-octan (38) wäre aus dem Ester 33 leicht zugänglich: Hydrolyse zur Säure 36 Ueberführung derselben mittels Methyllithium [20] in das Keton 37, welches mit $NaBH_4$ zum sekundären Alkohol 38 reduziert werden könnte.



33 36



37 38

Die Reduktion des freien γ-Aminosäureesters, 3-Carbomethoxy-1-azabicyclo[2.2.2]octan, mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Aether [21] ergab in über 90 %iger Ausbeute kristallines 3-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (34), das in der Literatur [17] als Oel beschrieben ist.

3-Tosyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (27)

Die Herstellung des Tosylates 27 erfolgte nach der in diesen Laboratorien mehrfach bewährten Varianten der Veresterungsmethode nach J. Houben [22]. Dabei wurde das Kaliumsalz des γ-Aminoalkohols 34 in absolutem Toluol bei 0° mit Tosylchlorid zur Reaktion gebracht. Die Isolierung des noch nicht beschriebenen 3-Tosyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octans 27 erfolgte über das Hydrotosylat (Salz der p-Toluolsulfonsäure), welches durch Umkristallisation aus Isopropanol analysenrein erhalten wurde. Eine Reinigung bezw. Isolierung über das ausserordentlich hygroskopische Hydrochlorid erwies sich als nicht zweckmässig. Ausserdem ist es bei Salzen von Aminoestern zweckmässig, wie unveröffentlichte Versuche in diesem Laboratorium gezeigt haben *, das der Acylkomponente entsprechende Anion zu verwenden, da andernfalls mit einem Austausch zwischen Anion und Acylkomponente zu rechnen ist.

Bei der Synthese des 3-(1'-Hydroxy-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octans (35) konnte durch Verwendung von Methyllithium [23] an Stelle von Methylmag-

---

*Privatmitteilung von Dr. A. Weiss, Institut für organische Chemie der Universität Basel.

nesiumjodid [24] die Ausbeute wesentlich verbessert werden (von 60 % auf 97 %). Dies ist in Anbetracht der geringeren sterischen Hinderung der Addition des Methyllithiums an den γ-Aminosäureester 33 verständlich.

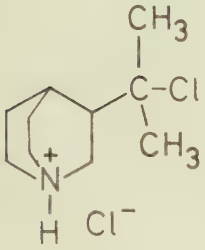
3-(1'-Chlor-1'methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (25)

In Anlehnung an die Vorschrift von F. Ostermayer [24] zur Herstellung des Bromids des tertiären γ-Aminoalkohols 35 wurde letzterer mit Chlorwasserstoff in Chloroform behandelt. Dabei konnte jedoch auch nach fünftägiger Reaktionsdauer bei 60° nur das Hydrochlorid des Ausgangsmaterials isoliert werden.

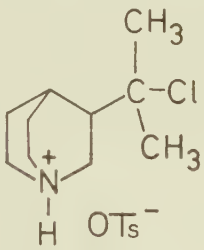
Entsprechend den Arbeiten von R. Grewe et al [25] wurde dann als Reaktionsmedium absoluter Eisessig [26] verwendet, der gegenüber dem Chloroform den Vorteil besitzt, dass er bedeutend mehr Chlorwasserstoff absorbiert [27] und die Substrate besser löst. Wie das Verschwinden der OH-Absorptionsbande im IR-Spektrum zeigte, wurde dabei wohl eine vollständige Umsetzung des Alkohols erreicht, aber als Nebenprodukt auch erhebliche Mengen Acetat erhalten, das durch Umkristallisation nur schlecht abzutrennen war.

Als inertes Lösungsmittel mit sehr guten Lösungseigenschaften für Chlorwasserstoff [28] kam noch Aether in Betracht. Die Umsetzung des tertiären γ-Aminoalkohols 35 zum Chlorid 25 gelang durch Verwendung von Aether, der bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt worden war, in ca. 90 % Rohausbeute. Das kristalline, extrem hygroskopische Hydrochlorid von 25 war jedoch für die weiteren

Untersuchungen wenig geeignet, da es schon bei kurzem Kontakt mit der Luftfeuchtigkeit zerfloss. Es wurde daher mit Silbertosylat in



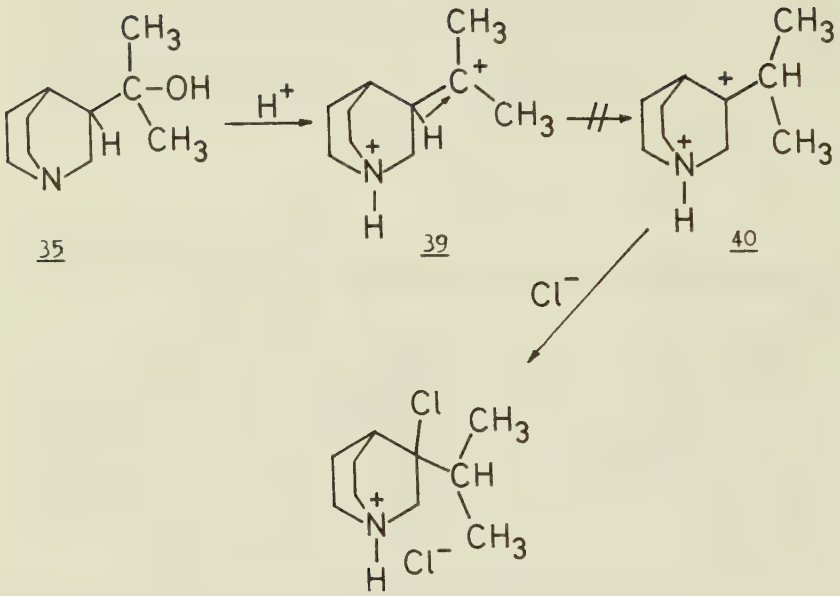
25 - Hydrochlorid



25 - Hydrotosylat

das besser zu handhabende Hydrotosylat von 3-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (25) übergeführt. Auf diese Weise wurde diese in der Literatur noch nicht beschriebene Verbindung in ca. 70 %iger Ausbeute erhalten.

Bei der Bildung des tertiären Chlorids 25 aus dem Alkohol 35 tritt die nachfolgend formulierte Hydridverschiebung nicht auf, wie auf Grund des Kernresonanzspektrums geschlossen werden konnte.



35 39 40 41

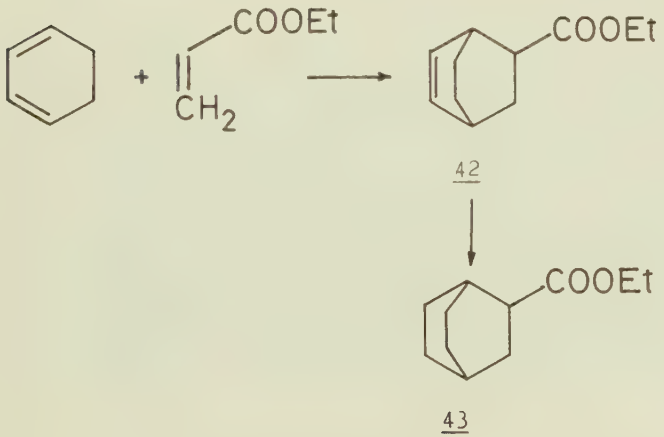
Im NMR-Spektrum des isomeren Chlorids 41 sollten die Methylprotonen der Isopropylgruppe infolge der unterschiedlichen magnetischen Abschirmung [29] verschiedene chemische Verschiebungen aufweisen. Durch Kopplung mit dem mittelständigen Proton der Isopropylgruppe wäre das Signal der Methylprotonen als 2 Dublette zu beobachten. Gefunden wurden aber 2 Singlette bei δ = 1,62 ppm und δ =1.66 ppm (TMS als Standard), die total 6 Protonen entsprechen. Dies steht im Einklang mit der Struktur des

3-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octans (25). Das Asymetriezentrum am C(3) des Ringgerüstes bedingt somit eine magnetische Nichtäquivalenz [30) 31)] der beiden Methylgruppen.

Eine analoge Umlagerung (39 nach 40) tritt, wie unten erwähnt wird, bei der Herstellung des homomorphen Chlorids tatsächlich auf. Im vorliegenden Fall müsste intermediär am C(3) ein kationisches Zentrum entstehen, was offenbar durch die positiv geladene Aminogruppe verhindert wird. Dies wird auch durch die Befunde anderer Arbeiten [32)] bestätigt.

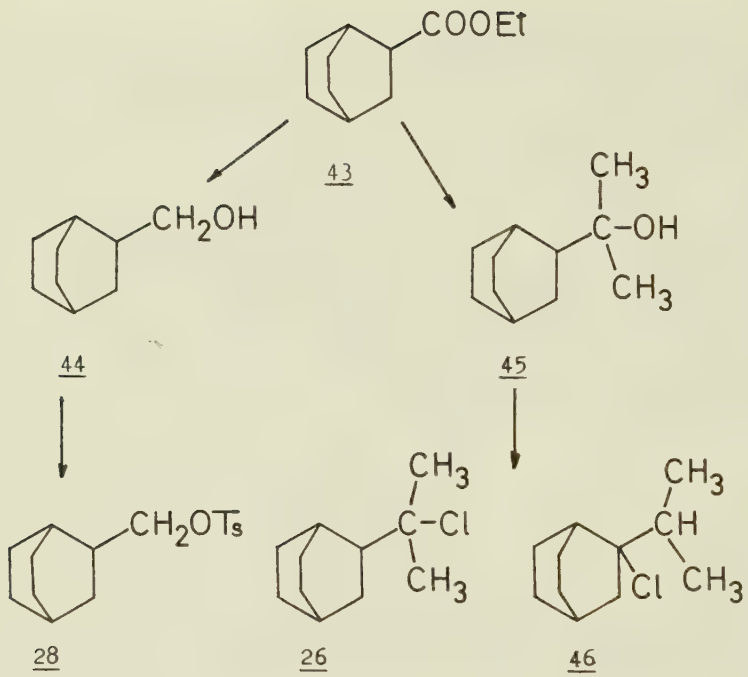
b) Homomorphe Verbindungen

Ihre Synthese war nach folgendem Schema geplant:



42

43



2-Tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan (28)

In Anlehnung an die Arbeiten von R. Seka u. O. Tramposch [33] wurde Acrylsäure-aethylester und Cyclohexadien-(1.3) [34] in einer Diels-Alder-Reaktion zum 2-Aethoxycarbonyl-bicyclo-[2.2.2]octen-(5) (42) umgesetzt. Nach einer von F. Dressler ausgearbeiteten Vorschrift wurde daraus durch Niederdruckhydrierung

über Palladium-Kohle (10 %ig) das 2-Aethoxycarbonyl-bicyclo[2.2.2]octan (43) und durch anschliessende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das 2-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.2] octan (44) erhalten. Dessen Synthese ist auch von K. Alder et al [36] beschrieben worden. Die Umsetzung des Alkohols 44 mit Tosylchlorid in Pyridin lieferte das bekannte 2-Tosyl-oxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan (28) [35].

2-(1'-Chlor-1'methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (26)

a) Aus dem tertiären Alkohol 45:

Ausgehend von 2-Aethoxycarbonyl-bicyclo[2.2.2] octan (43) wurde durch Umsetzung mit Methyllithium [23] das erstmals von R.S. Wild [37] beschriebene 2-(1'-Hydroxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (45) erhalten. In Anlehnung an diese Arbeiten [37] wurde zunächst versucht, die Hydroxygruppe des tertiären Alkohols 45 mit Chlorwasserstoff in Aether durch Chlor zu substituieren. Das dabei erhaltene Produkt, dessen IR-Spektrum die Absorptionsbande einer C-Cl-Schwingung aufwies, liess sich jedoch nicht in der beschriebenen Weise [37] ohne Zersetzung durch Destillation bei Normaldruck oder im Wasserstrahlvakuum reinigen. Durch Destillation im Hochvakuum konnte schliesslich ein Produkt erhalten werden, das auf Grund der Analyse ca. 95 % eines Chlorids enthielt. Versuche zur weiteren Reinigung durch präparative Gaschromatographie verliefen negativ, da sich das Produkt schon bei niederen Temperaturen auf der Säule

zersetzte.

Die konduktometrische Untersuchung der RG des Produktes in 80 % Aethanol zeigte, dass es sich bei dem nach dem Gesetz 1. Ordnung reagierenden Chlorid (Beimengungen von Olefin haben keinen Einfluss auf die Messungen) um eine einheitliche Substanz handelte. Dies wurde aus der Tatsache geschlossen, dass beim Auftragen des Logarithmus der Konzentration gegen die Zeit eine Gerade erhalten wurde, was beim Vorhandensein eines Gemisches von Chloriden wahrscheinlich nicht der Fall gewesen wäre.

Durch Untersuchung der Substanz mittels Kernresonanz auf einem Varian-A-100 Spektrometer * konnte gezeigt werden, dass sich bei der Reaktion des tertiären Alkohols 45 mit Chlorwasserstoff das 2-Chlor-2-isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan (46) und nicht das gewünschte Isomere 26 bildet. Das NMR-Spektrum zeigte bei 1,87 ppm und 2.10 ppm (TMS als Standard) zwei 3-Protonen-dublette (J= 7cps). Diese können den Methylprotonen einer Isopropylgruppe zugeordnet werden, welche mit einem asymetrischen C-Atom verknüpft ist [30]. Die unterschiedliche chemische Verschiebung der Methylprotonen-Signale, die durch Kopplung mit dem mittelständigen Proton der Isopropylgruppe in Dublette aufgespalten sind, lässt sich dadurch erklären, dass die möglichen Rotameren in unterschiedlicher Konzentration vorliegen, sodass selbst bei rascher Umwandlung ineinander die mittlere magnetische Abschirmung verschieden

---

* An dieser Stelle möchte ich Herrn PD Dr. R.F. Zürcher und Herrn Dr. Stuber der CIBA A.G./Basel für die Aufnahmen der 100-Mc-Spektren danken.

ist.

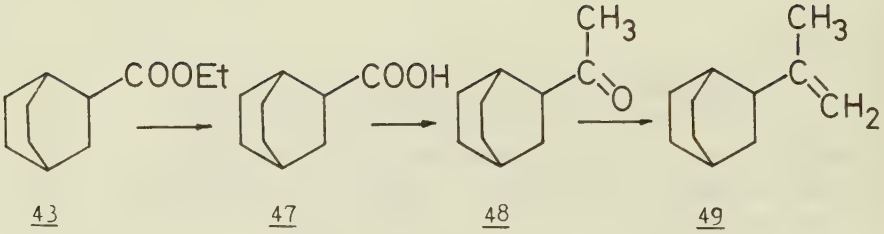
In den NMR-Spektren des Chlorids 46, die mit einem Varian-A-60 aufgenommen wurden, erschienen die beiden Dublette der Methylprotonen infolge der geringeren Auflösung als schwer deutbares Triplett im Bereich von 0,8 - 1,2 ppm.

Versuche zur Synthese des 2-(1'-Chlor-1'methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octans (26) durch Umsatz des 2-(1'-Hydroxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octans (45) mit Chlorwasserstoff in Chloroform und in n-Pentan (in Anlehnung an die Arbeiten von H.C. Brown [38], wobei Reaktionsdauer und Temperatur variiert wurden) führten immer zum obigen isomeren 2-Chlor-2-isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan (46).

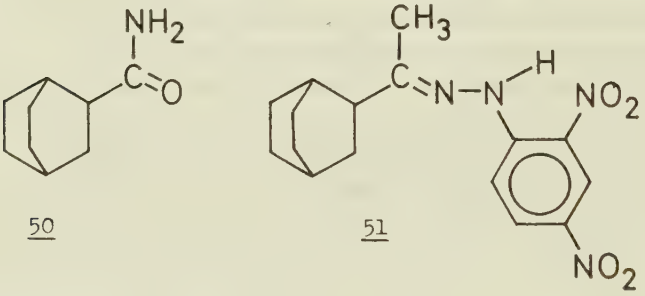
b) Aus dem 2-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan (49) :

Weiterhin wurde versucht Chlorwasserstoff an 2-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan (49), dessen Synthese weiter unten diskutiert wird, zu addieren. Dies führte jedoch ebenfalls nur zur Bildung von 2-Chlor-2-isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan (46), wie die Untersuchung des Produktes mittels NMR-Spektroskopie zeigte.

Das benötigte 2-Isopropenyl-bicyclo(2.2.2)octan (49) wurde wie folgt hergestellt:



43 47 48 49

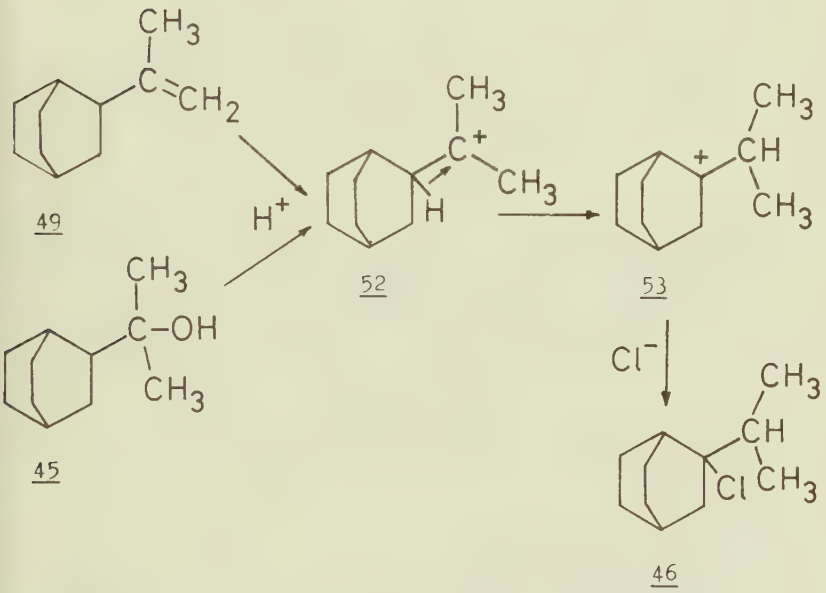


50 51

Durch Umsatz des bekannten 2-Carboxy-bicyclo [2.2.2]octans (47) [33] mit Methyllithium wurde das noch nicht beschriebene 2-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octan (48) erhalten. Ausbeute nach Reinigung über das Semicarbazon ca. 60 %.

Die Olefinierung des Ketons 48 zum unbekannten 2-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan (49) mittels Triphenylphosphin-methylen [39] wurde in Anlehnung an die Arbeiten von R. Greenwald et al [40] und G. van Bist et al [41] in absolutem Dimethylsulfoxid [42] durchgeführt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel wurde das endständige Olefin 49 in ca. 40 %iger Ausbeute und analysenrein erhalten. Seine Struktur wurde durch IR- und NMR-Spektroskopie nachgewiesen.

Die oben diskutierten Versuche zeigen, dass das primär gebildete kationische Zentrum an der Isopropyl-Seitenkette durch eine schnelle Hydridverschiebung zum Carbenium-Ion 53 am C(2) des Bicyclo[2.2.2]octan-gerüstes umlagert, welches dann das Chloridion zum stabileren 2-Chlor-2-isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan (46) addiert.



c) Durch Halodecarboxylierung :

Als weitere Methode zur Synthese von Alkylhaliden bot sich die von J.K. Kochi [43] entwickelte Halodecarboxylierung von Carbonsäuren mittels Blei-

tetraacetat und einem anorganischen Halid an. Nach den publizierten Ergebnissen läuft diese Reaktion über Radikalstufen ab und zeigt keine Umlagerungen. Der Reaktionsablauf lässt sich nach J.K. Kochi folgendermassen formulieren:

(1) $Pb^{IV}(OAc)_4 + n\ RCO_2H \rightleftharpoons Pb^{IV}(OAc)_{4-n}(O_2CR)_n + n\ HOAc$

(2) $(RCO_2)_4Pb^{IV} + n\ X^- \longrightarrow (RCO_2)_4Pb^{IV}X_n^{-n}$ (I, n = 4)

I II

Startreaktion:

(3) II $\longrightarrow R^\cdot + CO_2 + (RCO_2)_3Pb^{III}X_n^{-n}$ (IIIa)

(4) II $\longrightarrow X^\cdot + (RCO_2)_4Pb^{III}X_{n-1}^{-n}$ (IIIb)

Propagierung der Radikalkette:

(5) $R^\cdot$ + II $\longrightarrow$ RX + IIIb

(6) $X^\cdot$ + II $\longrightarrow$ RX + IIIb

(7) IIIb $\longrightarrow R^\cdot + CO_2 + (RCO_2)_3Pb^{II}X_{n-1}^{-n}$ (IV)

Abbruchreaktion:

(8) $R\cdot + \underline{IIIa} \longrightarrow RX + \underline{IV}$

In den Gleichungen (2) bis (8) bedeuten n = 1 oder 2 und X = Halogen.

Die Stufen (1) bis (3) der obigen Reaktionssequenz sind dieselben, wie sie für die oxydative Decarboxylierung von Carbonsäuren mittels Bleitetraacetat und Pyridin oder Trialkylaminen [44] (X = Pyridin bezw. R_3N) postuliert wurden [45]. Der entscheidende Unterschied der beiden verwandten Reaktionen, Halodecarboxylierung und oxydative Decarboxylierung, liegt in dem Schritt (5). Bei der Halodecarboxylierung erleidet hier das Alkylradikal durch den Blei(IV)-komplex II eine Ligand-Transfer-Oxydation

$$R\cdot + (RCO_2)_4Pb^{IV}X_n^{-n} \longrightarrow RX + (RCO_2)_4Pb^{III}X_{n-1}^{-n}$$

II IIIb (X = Halogen)

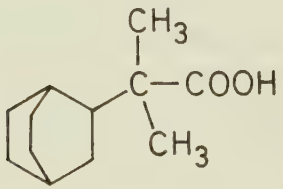
während bei der oxydativen Decarboxylierung an dieser Stelle eine Charge-Transfer-Oxydation des Alkylradikals zum Carbenium-Ion eintritt.

$$R\cdot + (RCO_2)_4Pb^{IV}X_n \longrightarrow R^+ + (RCO_2)_4Pb^{III}X_n$$

(X = Pyridin; R_3N)

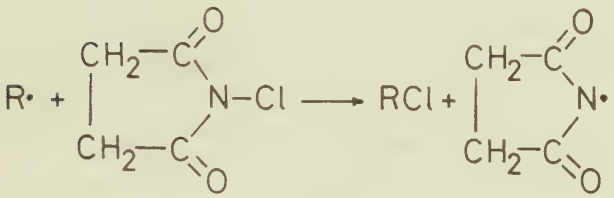
Danach ist es verständlich, dass bei der Halodecarboxylierung keine Umlagerungen des Molekülgerüstes zu erwarten sind, da bei dieser Reaktion intermediär kein Carbenium-Ion gebildet wird.

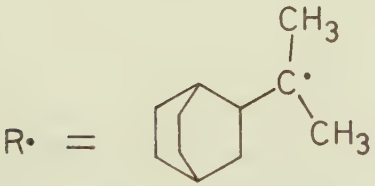
J.K. Kochi hat seine Versuche allerdings nicht im präparativen Masstab durchgeführt, und für grössere Ansätze erwies sich seine Arbeitsvorschrift nicht als vorteilhaft. Die Halodecarboxylierung des 2-(1'-Carboxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octans (59), dessen Synthese weiter unten beschrieben wird, wurde deshalb in Anlehnung an die in diesen Laboratorien ausgearbeitete Modifizierung [9] der Kochi-Methode durchgeführt. Dabei wurde die Carbonsäure 59 in Dimethylformamid/Eisessig (10 : 1) mit Bleitetraacetat und N-Chlorsuccinimid unter Stickstoff zur Reaktion gebracht. Die Verwendung von Dimethylformamid und N-Chlorsuccinimid hat gegenüber der Methode von J.K. Kochi [43], bei der Benzol als Lösungsmittel und ein anorganisches Chlorid als Chlordonator verwendet wird, den Vorteil, dass man in homogener Lösung arbeitet.



59

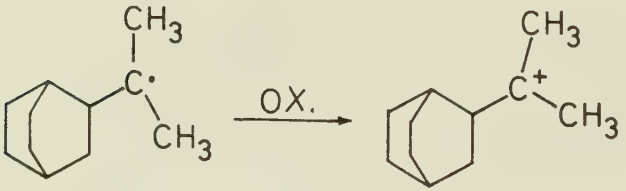
Als potentielle Chlorradikalquelle besitzt das N-Chlorsuccinimid zudem den Vorteil, die gebildeten Alkylradikale in situ abzufangen.



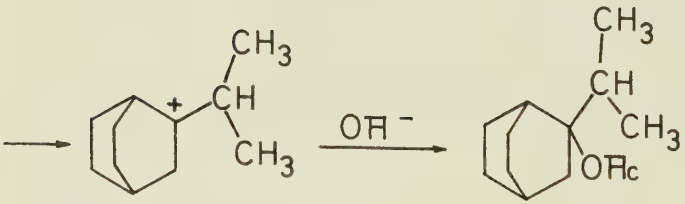


Das nach dieser Methode erhaltene Chlorid zeigte eine durch IR-Spektroskopie nachweisbare, schwache Verunreinigung durch ein Acetat, das sich auch durch Destillation nicht restlos entfernen liess. Die Entstehung dieses Esters (vermutlich 2-Acetoxy-2-isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan(55) lässt sich durch eine Konkurrenzreaktion erklären, bei

der das Bicyclo[2.2.2]octyl-radikal 54 zum Carbenium-Ion 52 oxydiert wird. Dieses lagert sich durch eine 1.2-Hydridverschiebung zum Carbenium-Ion 53 um (vgl. Seite 31), welches ein Acetation addiert.



54 52

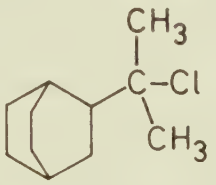


53 55

Als Oxydationsmittel kommt dabei in Frage: $Pb(OAc)_4$, $(RCO_2)_4Pb^{IV}X_n^{-n}$ oder auch das Succinimidradikal (vgl. Seite 35).

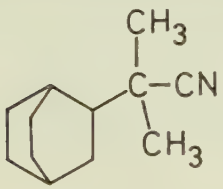
Eine sofort nach der Hochvakuumdestillation durchgeführte Chlorbestimmung des durch Halodecarboxylierung erhaltenen Chlorids ergab einen Gehalt von 89 %. Dabei wurde das Chlorid mit methanolischer Kalilauge hydrolysiert und das entstandene Chloridion durch Titration nach Volhard bestimmt.

Die Identität des isolierten Chlorids mit 2-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (26) liess sich durch

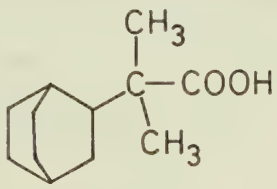


26

NMR-Spektroskopie nicht eindeutig nachweisen, da die Signale der Methylprotonen der Seitenkette und der Methylenprotonen des Bicyclo[2.2.2]octan-gerüstes fast die gleiche chemische Verschiebung aufweisen. Vergleiche der NMR-Spektren der Säure 59, des Nitrils 58 (die Synthesen dieser Verbindungen sind weiter unten diskutiert) und des durch Halodecarboxylierung erhaltenen Chlorids zeigen aber, dass die Lage der Methylprotonen-Signale durchaus im Einklang mit der Struktur



58

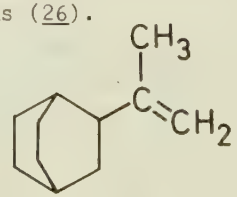


59

des 2-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2] octans (26) ist. Denn entsprechend der Zunahme des Anisotropieeffektes von der Carboxyl- zur Cyanogruppe und zum Chlor weist das Signal der Methylprotonen eine zunehmende Verschiebung nach tieferem Feld auf. Dies liess sich auch an Hand von Vergleichsspektren [46] von Verbindungen mit analoger Teilstruktur zeigen.

Es gelang aber die Identität des isolierten Chlorids mit 2-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-bicyclo [2.2.2]octan (26) auf chemischem Wege zu beweisen und zwar durch Verknüpfung mit dem 2-(1'-Carboxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (59). Dabei wurde das bei der Halodecarboxylierung erhaltene Chlorid in die Lithiumverbindung übergeführt [47] und danach mit trockenem CO_2 umgesetzt. Nach der Hydrolyse konnte eine Säure isoliert werden, die sich auf Grund des Mischschmelzpunktes und des IR-Spektrums als identisch mit 2-(1'-Carboxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (59) erwies.

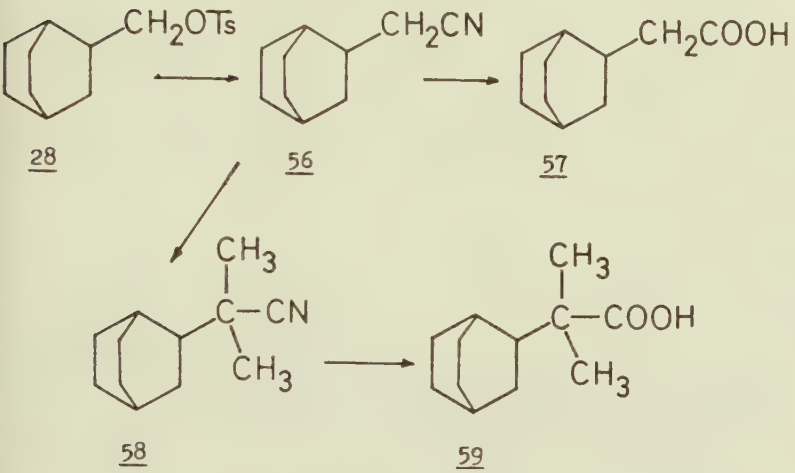
Einen weiteren Identitätsbeweis lieferte der Versuch, das bei der Halodecarboxylierung erhaltene Chlorid durch Chromatographie an Kieselgel zu reinigen. Dabei wurde in praktisch quantitativer Ausbeute das 2-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan (49) erhalten, wie durch IR-Spektroskopie nachgewiesen wurde. Das Entstehen des endständigen Olefins 49 spricht ebenfalls für die Struktur des 2-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octans (26).



49

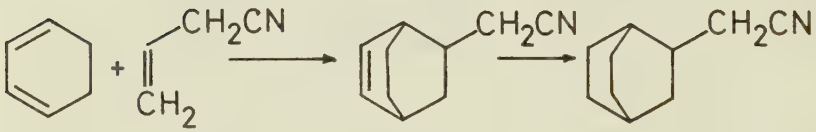
2-(1'-Carboxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (59)

Die Synthese der noch unbekannten Carbonsäure 59 wurde nach folgendem Schema durchgeführt:



Die Substitution der Tosyloxygruppe des 2-Tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2]octans (28) durch die Cyanogruppe erfolgte in ca. 90 %iger Ausbeute durch Umsatz mit NaCN in absolutem Dimethylsulfoxid [47]. Die Identität des in der Literatur noch nicht beschriebenen 2-Cyanomethyl-bicyclo[2.2.2]octans (56) konnte durch IR- und NMR-Spektroskopie und Analyse belegt werden. Die saure Hydrolyse des Nitrils 56 mit konzentrierter Salzsäure lieferte in ca. 80 % Ausbeute die ebenfalls unbekannte Bicyclo[2.2.2]octyl-essigsäure (57).

Die Herstellung des 2-Cyanomethyl-bicyclo[2.2.2]octans (56) gelang auch in 55 %iger Ausbeute durch Umsetzung von Cyclohexadien-(1,3) mit Allylcyanid in einer Diels-Alder-Reaktion zu 2-Cyanomethyl-bicyclo[2.2.2]octen-(5) (60) und nachfolgender Hydrierung desselben.



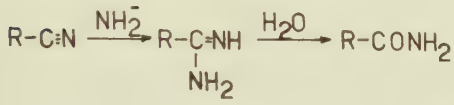
60 56

Eine ähnliche Dien-Synthese, allerdings mit Cyclopentadien als Dienkomponente, ist von K. Alder u. E. Windemuth [48] beschrieben worden.

Das bei der oben skizzierten Reaktionsfolge erhaltene Produkt war dünnschichtchromatographisch, gaschromatographisch und auch auf Grund des IR-Spektrums identisch mit 2-Cyanomethyl-bicyclo[2.2.2]octan (56). Ausserdem lieferte die saure Hydrolyse eine Carbonsäure, deren Mischschmelzpunkt mit authentischer Bicyclo[2.2.2]octyl-essigsäure (57) keine Depression zeigte.

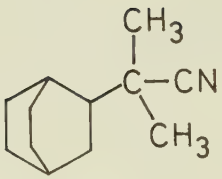
Der Versuch der α-Dimethylierung des 2-Cyanomethyl-bicyclo[2.2.2]octans (56) durch zwei aufeinanderfolgende Metallierungen des Nitrils mit $NaNH_2$ in Benzol und je-

weiligem Umsatz des entstehenden Mononatriumsalzes mit Methyljodid (vergl. z.B. A.W. Ruddy [49] und M. Jackman et al [50]) führte zu einem nicht auftrennbaren Substanzgemisch. Wie das IR-Spektrum zeigte, hatte sich dabei unter anderem ein primäres Amid gebildet. Dessen Entstehung kann durch Addition des Amidions an die Cyanogruppe zum Amidin und nachträgliche Hydrolyse erklärt werden.



Eine Amidbildung bei der Reaktion von Nitrilen mit Alkaliamiden ist auch von K. Ziegler u. H. Ohlinger [51] beobachtet worden.

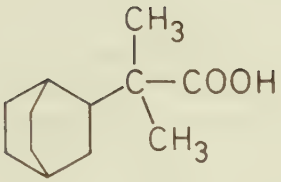
Die α-Dimethylierung des Nitrils 56 zum noch nicht beschriebenen 2-(1'-Cyano-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (58) gelang aber in Anlehnung an die Arbeiten von J. Cason et al [52]. Dabei wurde das Nitril 56 in absolutem Aether mit Diaethylaminlithium zum Lithiumsalz umgesetzt, und dieses mit Methyljodid zur Reaktion gebracht. Durch Wiederholung dieser Reaktionsfolge konnte auch die zweite Methylgruppe eingeführt werden. Die Struktur des in ca. 60 % Ausbeute erhaltenen 2-(1'-Cyano-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octans (58) konnte durch IR- und NMR-Spektroskopie belegt werden. Ein Vorversuch das α-monomethylierte Nitril zu isolieren, führte zu keinem brauchbaren Ergebnis und wurde nicht weiter verfolgt.



58

Die üblichen Methoden der sauren Hydrolyse von Nitrilen zu den entsprechenden Carbonsäuren [53] versagten bei dem stark sterisch gehinderten 2-(1'-Cyano-1'-methyl-aethyl)-bicyclo(2.2.2)octan (58). Auch Erhitzen in einer Lösung von Kaliumhydroxid in Glycerin auf 160-170°C [54] führte zu keinem brauchbaren Ergebnis. Ebenso scheiterte der Versuch, das Nitril 58 mit H_2O_2 in alkalischem Milieu partiell zum Amid zu hydrolysieren [18]. Dieses wäre dann nach der Methode von L. Bouveault [55] mit Natriumnitrit in saurer Lösung unter Bildung der Säure 59 zu desaminieren gewesen.

Die Hydrolyse des 2-(1'Cyano-1'-methyl-aethyl)-bicyclo(2.2.2)octans (58) zum 2-(1'-Carboxy-1'methyl-aethyl)-bicyclo(2.2.2)octan (59) konnte schliesslich durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im Bombenrohr auf 120 - 130°C erreicht werden. Diese drastische Methode lieferte neben sehr viel Verharzungsprodukt und nicht umgesetztem Nitril 58 die Carbonsäure 59 in ca. 55 %iger Ausbeute, deren Struktur durch Analyse, IR- und NMR-Spektroskopie belegt wurde.



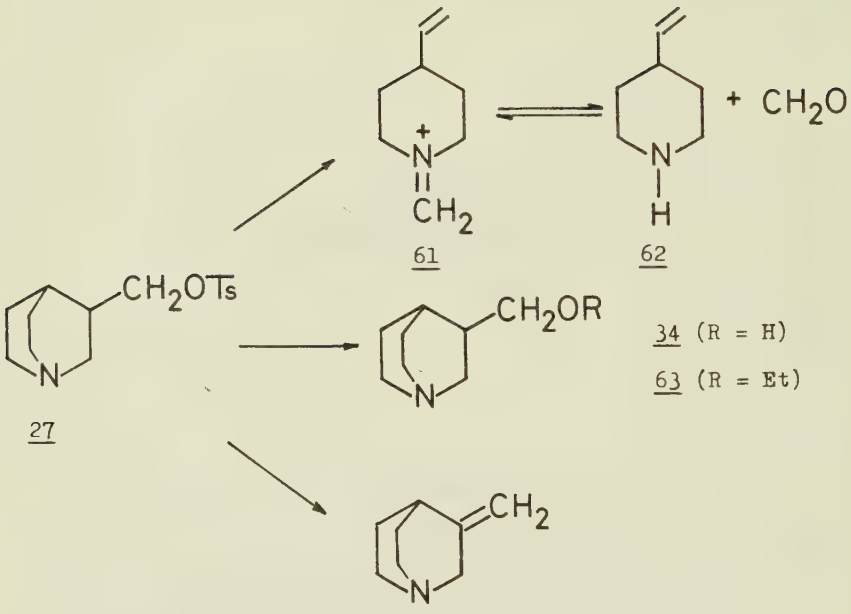
59

II. 2. Präparative Solvolysen

Bei der Ermittlung des Reaktionsverlaufes der Modellverbindungen in 80 %igem Äthanol wurde versucht, annähernd gleiche Bedingungen einzuhalten wie bei den kinetischen Messungen. Die als Ammoniumsalze eingesetzten γ-Aminoalkoholderivate wurden durch Zugabe äquivalenter Mengen Natronlauge freigesetzt. Nach einer Reaktionsdauer von jeweils 8 - 10 Halbwertszeiten wurden die Solvolysenlösungen aufgearbeitet. Jeder Versuch wurde mindestens einmal wiederholt.

3-Tosyloxymethyl-1-azabicyclo(2.2.2)octan (27)

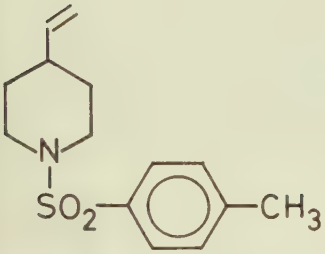
Bei der Solvolyse des primären γ-Aminotosylates 27 in 80 %igem Äthanol waren neben Formaldehyd ein Gemisch sekundärer und tertiärer Amine zu erwarten.



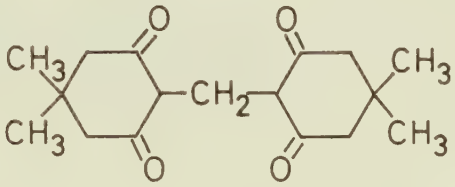
Nach dem Eindampfen der Reaktionslösung unter Bedingungen, bei denen eine Wasseranlagerung an eventuell entstandenes Aminoolefin 64 nicht eintreten kann (pH 3-4), wurde das Fragmentierungsprodukt 62 (nach Art einer Hinsberg-Trennung[57]) als analysenreines 4-Vinylpiperidin-N-p-toluolsulfonamid (65) in 84 % (83 %) Ausbeute isoliert. Die Identität dieses in der Literatur noch nicht beschriebenen p-Toluolsulfonamids konnte durch Analyse, IR- und NMR-Spektroskopie belegt werden.

Der bei der Fragmentierung entstandene Formaldehyd wurde im Destillat der Reaktionslösung als Methylen-

bisdimedon (66) nachgewiesen. Die quantitative Bestimmung des Formaldehyds durch Abfangen desselben in situ mit Dimedon (1.1-Dimethylcyclo-hexandion-3.5) war infolge der notwendigen hohen Reaktionstemperatur (Rückfluss 80 % Aethanol) und der langen Reaktionszeit (ca. 70 Std.) nicht möglich; denn unter diesen Bedingungen zersetzt sich das Methylenbisdimedon (66) [58].



65



66

Die gaschromatographische Untersuchung der tertiären Basen ergab einen Gehalt von 13 % (14 %) an 3-Hydroxymethyl-1-azabicyclo(2.2.2)octan (34). Ausserdem wurde der ϒ-Aminoalkohol 34 nach der Destillation der tertiären Basen in Form seines bekannten Pikrates identifiziert. Die Bildung des ϒ-Aminoalkohols 34 kann nur durch Substitution durch das Lösungsmittel erfolgen.

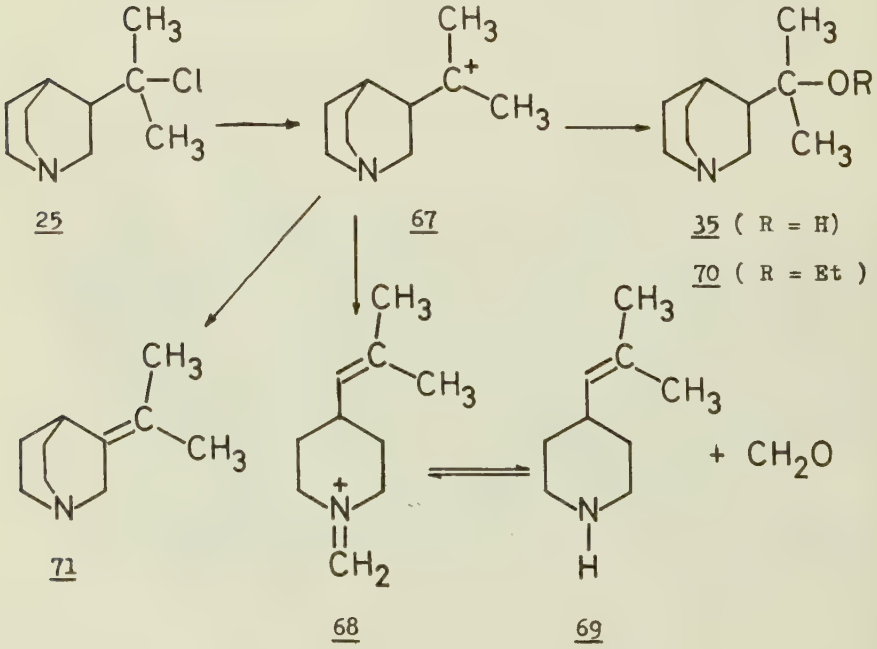
Durch quantitative Hydrierung des Gemisches der tertiären Basen wurde der Anteil des durch Eliminierung gebildeten Aminoolefins 64 zu 2 % bestimmt. Doch scheitertedie

quantitative Isolierung an der geringen Menge desselben.

Bei der Solvolyse des β-Aminotosylates 27 in 80 %igem Aethanol tritt somit 85 % Fragmentierung, 13 % Substitution und 2 % Elimination ein.

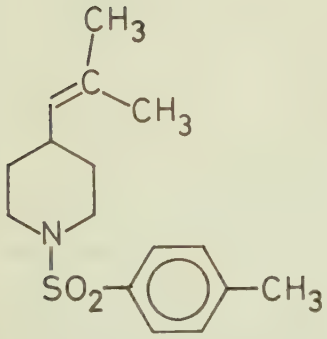
3-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo(2.2.2)octan (25)

Bei der Solvolyse dieses tertären β-Aminochlorids 25 war auf Grund des Verhältnisses $k/k_h = 0{,}70$ (die Bestimmung der kinetischen Daten wird weiter unten diskutiert) mit Produkten zu rechnen, deren Vorläufer das Carbenium-Ion 67 darstellt.

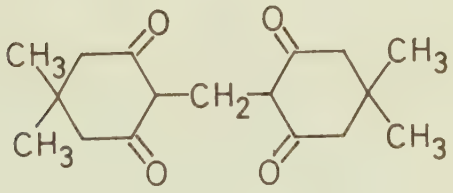


Bei der Aufarbeitung der Solvolysenlösung wurden, wie im oben beschriebenen Fall des Tosylates 27, Bedingungen eingehalten, bei denen eine Wasseraddition an eventuell entstandenes δ-Aminoolefin 69 bezw. 71 nicht eintreten kann.

Die Bestimmung des Fragmentierungsgrades (Anteil der durch Fragmentierung entstandenen Reaktionsprodukte in Prozent) nach der in diesem Laboratorium mehrfach bewährten Tosylierungsmethode ergab durch quantitative Isolierung des 4-Isobuten-(1)-yl-piperidin-N-p-toluolsulfonamids (72) einen Wert von 62 % (63 %). Das p-Toluolsulfonamid 72 wurde dabei durch IR-Spektroskopie und Mischschmelzpunkt mit authentischem 4-Isobuten-(1)-yl-piperidin-N-p-toluolsulfonamid [24] identifiziert.



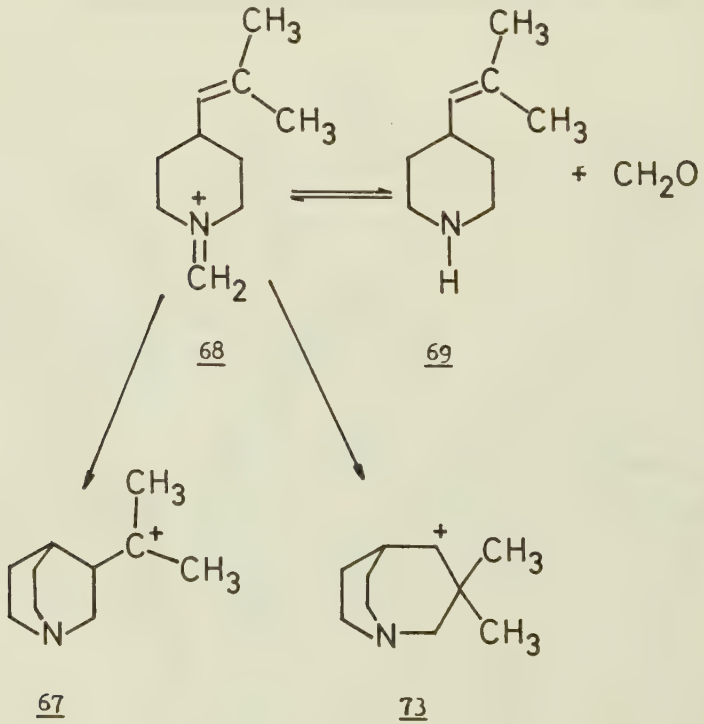
72



66

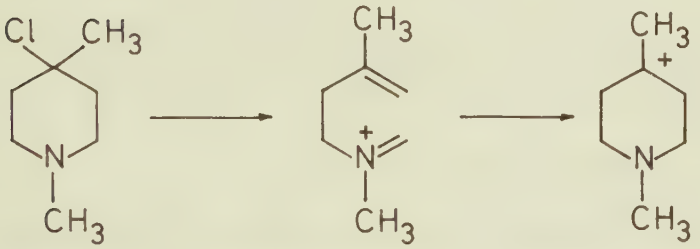
Da bei der Solvolyse des tertiären Chlorids 25 eine relativ niedere Reaktionstemperatur (60°) und eine kurze Reaktionsdauer (ca. 30 Min.) notwendig ist, war es möglich, den bei der Fragmentierung entstehenden Formaldehyd als Methylenbisdimedon (66) in situ abzufangen. Die Bestimmung der Fragmentierungszahl nach dieser Methode ergab Werte von 61,5 %, 62,3 % und 61,0 %.

Die gute Uebereinstimmung der nach der Tosylierungs- und der Dimedon-Methode bestimmten Fragmentierungszahlen schliesst eine Rekombination des Carbimonium-Ions 68, das im Gleichgewicht mit der freien Base 69 und Formaldehyd steht, nach Art einer Mannich-Reaktion aus.



Im Falle einer Rekombination müsste nach der Dimedon-Methode eine höhere Fragmentierungszahl gefunden werden, da das Gleichgewicht 68 - 69 durch Abfangen des Formaldehyds auf die Seite des 4-Isobuten-(1)-yl-piperidins (69) verschoben wird.

Eine analoge Rekombination wurde bei der Fragmentierung von 4-Chlor-1.4-dimethyl-piperidin (74) in 80 %igem Aethanol beobachtet [6].



74 75 76

Die gaschromatographische Untersuchung der durch Tosylierung abgetrennten tertiären Basen zeigte das Vorhandensein von 3 Substanzen. Die eine, welche zu 82,3 % vertreten war, wurde durch Vergleich mit einer authentischen Probe als 3-(1'-Hydroxy-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo(2.2.2)octan (35) und in Form seines Pikrates identifiziert. Die Zuordnung der andern beiden Substanzen, die 15,1 % bezw. 2,6 % des tertiären Basengemisches darstellten, war erst durch die weiteren Untersuchungen möglich.

So wurde der Aminoolefin-Anteil des Gemisches der tertiären Basen durch quantitative Hydrierung zu 16 % bestimmt und in Form seines bekannten Pikrates [24] als 3-Isopropyliden-1-azabicyclo(2.2.2)octan (71) identifiziert.

Eine Aethoxyl-Bestimmung des Gemisches der tertiären Basen erbrachte den Nachweis, dass sich bei der Solvolyse des tertiären γ-Aminochlorids 25 in 80 %igem Aethanol durch Substitution neben dem γ-Aminoalkohol 35 noch 1 % 3-(1'Aethoxy-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo (2.2.2)octan (70) gebildet hat.

Danach ergibt sich für die Solvolyse des 3-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo(2.2.2)octans (25) in 80 %igem Aethanol folgendes Bild:

61,5 % Fragmentierung
5,6 % Eliminierung
30,3 % Substitution (29,3 % Alkohol, 1,0 % Aether)

II. 3. Kinetische Messungen

Bei der Solvolyse von Halogeniden und Tosylaten in 80 %igem Aethanol in Gegenwart von Triaethylamin entstehen neben Neutralkörpern, die die Leitfähigkeit der Lösung nicht beeinflussen, Ammonium-, Halogen- oder Tosylat-Ionen, wodurch eine Leitfähigkeitsänderung hervorgerufen wird. Sofern die Ionenkonzentration genügend klein ist, ist diese direkt proportional der spezifischen Leitfähigkeit einer Lösung [59].

Die Aenderung der Produktkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit wurde daher durch automatische, kontinuierliche Registrierung der Leitfähigkeit der thermostatisierten Solvolysenlösung gemessen. Die Zunahme der Leitfähigkeit wurde dabei als Stromstärkeänderung festgestellt und über einen Widerstand als Spannungsänderung auf einem angeschlossenen Philips-Schreiber (PR 4069 M/00) registriert.

Aus den in einem willkürlichen Masstab als Ordinate aufgezeichneten Leitfähigkeitswerten gegen die Zeit als Abszisse wurden nach der Methode von W.E. Rosevear [60] die RG-Konstanten 1. Ordnung berechnet. Durch Kontrollmessungen wurde nachgewiesen, dass die untersuchten Solvolysereaktionen tatsächlich dem allgemeinen Zeitgesetz 1. Ordnung

$$d[\text{Edukt}]/dt = k[\text{Edukt}]$$

gehorchen und zwar unabhängig von der Basenkonzentration.

Die untersuchten Aminoverbindungen wurden als Ammoniumsalze eingesetzt. Die dadurch bedingte hohe Anfangsleitfähigkeit der Solvolysenlösung liess sich durch einen Vorschaltwiderstand kompensieren.

Die RG-Konstanten wurden meist bei drei Temperaturen gemessen. Mit Hilfe der Arrhenius-Gleichung wurde nach der Gauss'schen Methode der kleinsten Fehlerquadrate [61] die Aktivitätsenergie E* und der Stossfaktor A berechnet. Aus diesen Werten wurden mittels der Arrhenius-Gleichung die RG-Konstanten auf bestimmte Temperaturen

extrapoliert. Für die Berechnung der Aktivierungsentropie S* wurde eine Formel von A. Streitwieser jr. [62] benutzt, die direkt aus der Theorie der absoluten RG [63] folgt.

Auf eine Angabe des Variationskoeffizienten (prozentuale Standardabweichung) [64] der angegebenen Mittelwerte der Einzelmessungen ist verzichtet worden, da die Anzahl der kinetischen Messungen pro untersuchter Verbindung für eine derartige Fehlerrechnung zu klein ist. Hingegen eignet sich bei einer kleinen Anzahl von Messergebnissen die Angabe des sog. Vertrauensbereiches V*, der sich aus der von Student entwickelten t-Verteilung [65] zur statistischen Untersuchung kleiner Messreihen ergibt:

$$V = m \pm \frac{t}{\sqrt{n}} s$$

Darin bedeuten:

V = Vertrauensbereich des Mittelwertes m, innerhalb dessen der wahre Mittelwert mit einer bestimmten Aussagesicherheit zu erwarten ist.
t = t-Wert nach Student
n = Anzahl der Einzelmessungen
s = Standardabweichung

Die Werte für $t/\sqrt{n}$ sind für eine statistische Sicherheit von 99.73 % in Tabellen verfügbar, z.B. [64].

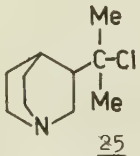
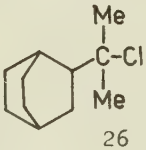
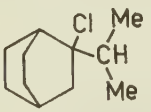
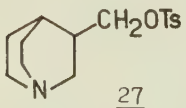
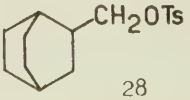
---

* Im englisch-amerik. Schrifttum als confidence interval bekannt.

Die folgenden Tabellen enthalten ausser den Messwerten der Verbindungen 25, 26, 27, 28 und 46 die ebenfalls in diesem Laboratorium bestimmten Werte der cis- und trans-10-Chlor-N-methyl-decahydroisochinoline (8-cis bezw. 8-trans) [9b], der homomorphen cis- und trans-9-Chlor-decaline (8a-cis bezw. 8a-trans) [9b] und des 3-Chlor-N.N.3-trimethyl-butylamins (12) [10] sowie seines homomorphen 2-Chlor-2.5-dimethyl-hexans (12a) [10].

Der Vergleich dieser Werte dient als Grundlage der Diskussion der Resultate.

Tabelle I | RGK, Halbwertszeiten und k/k_h-Werte der Verbindungen 25, 26, 27, 28 und 46 bei der Reaktion in 80 %igem Aethanol

	Temp.(°C)	RG-Konstante ($sec.^{-1}$)	(min)	k/k_h
 25	60,00°	$5.79 \pm 0.04 \times 10^{-3}$		
	50,00°	$2.08 \pm 0.02 \times 10^{-3}$		
	40,00°	$6.88 \pm 0.07 \times 10^{-4}$	16.8	0.64
	100,00°	2.02×10^{-1} *)		
 26	60,00°	$7.42 \pm 0.10 \times 10^{-3}$		
	50,00°	$3.05 \pm 0.03 \times 10^{-3}$		
	40,00°	$1.07 \pm 0.02 \times 10^{-3}$	10.8	1
 46	40,00°	$1.06 \pm 0.02 \times 10^{-2}$	1.09	
	30,00°	$4.13 \pm 0.06 \times 10^{-3}$		
	20,00°	$1.42 \pm 0.02 \times 10^{-3}$		
	Temp.(°C)	RG-Konstante (sec^{-1})	(min)	k/k_h
 27	100,00°	$1.37 \pm 0.03 \times 10^{-4}$	84.0	1.89
	110,00°	$5.08 \pm 0.10 \times 10^{-4}$	22.8	2.27
 28	100,00°	$7.27 \pm 0.13 \times 10^{-5}$	159.0	1
	110,00°	$2.24 \pm 0.05 \times 10^{-4}$	48.6	1

*) extrapolierter Wert

Tabelle II

Aktivierungsparameter der Reaktionen von 25, 26, 27, 28 und 46 in 80 %igem Aethanol

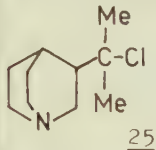
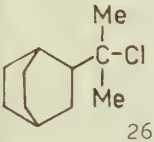
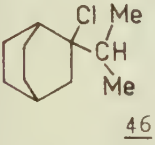
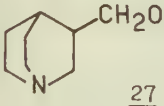
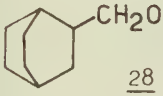
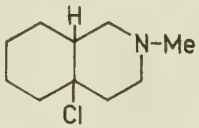
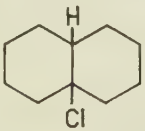
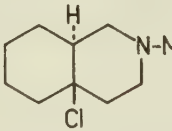
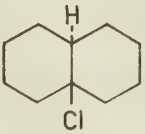
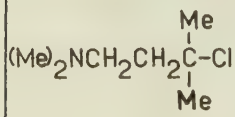
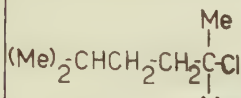
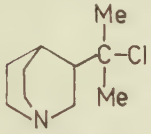
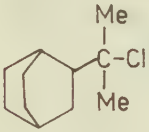
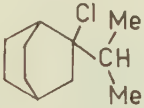
	log A	$E^{\neq}$ kcal/Mol	$H^{\neq}$ kcal/Mol Grad	$S^{\neq}$ cal/Mol Grad
 25	12.1752	21.96	21.34	- 4.73
 26	11.0467	20.13	19.51	- 10.1
 46	10.8757	18.39	17.77	- 14.7
 27	11.7947	26.72	25.98	- 7.0
 28	9.5622	23.38	22.64	- 17.2

Tabelle III | Vergleich der RGK-, k_{rel}-, log A- und $E^{\neq}$-Werte einiger tertiärer Chloride in 80 %igem Aethanol bei 40.00°.

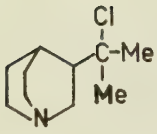
	RG-Konstante (sec^{-1})	k_{rel}	log A	$E^{\neq}$ kcal/Mol
 8-cis	4.95×10^{-3} *)	1018	12.4055	21,06
 8a-cis	2.58×10^{-5} *)	5,3	12.1618	23.98
 8-trans	$4,86 \times 10^{-6}$ *)	1	10.7324	22.97
 8a-trans	2.33×10^{-5} *)	4.8	11.1125	22.54
 12	$6.07 \pm 0.05 \times 10^{-5}$	12.5	13.0073	24.66

*) extrapolierter Wert

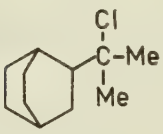
	RG-Konstante (sec^{-1})	k_{rel}	log A	$E^{\neq}$ kcal/Mol
 12a	$8.22 \pm 0.02 \times 10^{-5}$	16.9	11.8349	22.81
 25	$6.88 \pm 0.07 \times 10^{-4}$	142	12.1752	21.96
 26	$1.07 \pm 0.02 \times 10^{-3}$	221	11.0467	20.13
 46	$1.06 \pm 0.02 \times 10^{-2}$	2185	10.8757	18.39

III. Diskussion der Resultate

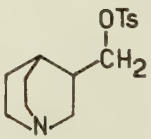
Wie die obigen Resultate zeigen, ist die Fragmentierung die Hauptreaktion bei der Solvolyse der beiden Chinuclidin-derivate 25 und 27. Beim tertiären Chlorid 25 beträgt der Fragmentierungsgrad 62 %, beim primären Tosylat 27 85 %.



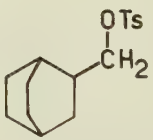
25



26



27

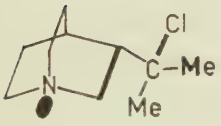


28

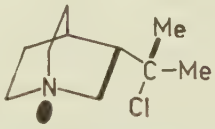
Der Vergleich der RG-Konstanten k der Verbindungen 25 und 27 mit jenen der Homomorphen 26 und 28 (k_h) zeigt aber, dass erstere nach verschiedenen Mechanismen reagieren. Im Falle des tertiären Chlorids 25 beträgt k/k_h = 0,64, beim primären Tosylat 27 aber ca. 2. Die Ionisation letzterer Verbindung wird also durch das N-Atom unterstützt, bei ersterer Verbindung hingegen erschwert.

Wie früher gezeigt worden ist [76], wird eine beschleunigte Fragmentierung nur beobachtet, wenn sowohl die C_α-X-Bindung als auch das N-Elektronenpaar antiperiplanar zur gelösten C_β-C_γ-Bindung orientiert sind. Diese Bedingungen erfüllt im Falle des tertiären Chlorids

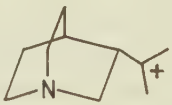
25 die Konformation 25a. Die Drehung der Seitenkette um die C_α-C_β-Bindung führt aber zu Rotameren wie 25b, in welchen die Voraussetzungen der synchronen Fragmentierung nicht mehr erfüllt sind. Infolge der relativen Volumina von -Cl und Methyl *) dürften Formen wie 25b mit abstehenden Methylgruppen im Konformeren-Gleichgewicht sogar überwiegen.



25a



25b



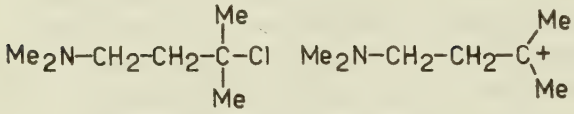
67

Wie nun das Verhältnis k/k_h = 0,64 zeigt, überwiegt der Zweischritt-Mechanismus mit intermediärer Bildung des Carbenium-Ions 67. Dieses führt in konkurrierenden Folgereaktionen zu Fragmentierungs- (62 %), Substitutions- (30 %) und Eliminations-Produkten (6 %). Die Verhältnisse sind also ähnlich wie beim acyclischen γ-Amino-tert.-chlorid 12 [10], bei welchem um alle Bindungen freie Drehbarkeit besteht und welches über das

---

*) vergl. E.L. Eliel [77]:
Freie Konformationsenergie der CH_3-Gruppe - 1,7 kcal/Mol
" " " Cl-Gruppe - 0,4 " "

tert. Carbenium-Ion 13 (k/k_h = 0,75 [10]) reagiert.



12 13

Das Ergebnis der Solvolyse des tert. Chlorids 25 führt also zum Schluss, dass die Möglichkeit zur Rotation um die C_α-C_β-Bindung ausreicht, um den Zweischritt-Mechanismus über den synchronen Mechanismus dominieren zu lassen. Der k/k_h-Wert von 0,64 spiegelt die Behinderung der Ionisation zum Carbenium-Ion 67 durch den (-)I-Effekt des N-Atoms wieder *).

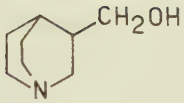
Anders verhält sich das Chinuclidin-Derivat 27 mit primärer nukleofuger Gruppe (OTs). Dieses reagiert etwa doppelt so rasch wie das homomorphe Tosylat 28 **). Das N-Atom unterstützt somit die Ionisation, wenn auch nur wenig. Da ca. 85 % Fragmentierungsprodukt entsteht, muss dieses hauptsächlich nach dem synchronen Mechanismus gebildet worden sein. Die sterisch bevorzugte Konformation 27a erfüllt zudem die stereoelektronischen Bedingungen.

---

*) Je nach Struktur sind Werte zwischen 0,2 und 0,8 beobachtet worden.

**) Dieses reagiert unter solvolytischen Bedingungen unter Substitution durch das Lösungsmittel sowie unter Umlagerung, vergl. Dissertation F. Dressler (Basel 1959) und Dissertation Ch. Bertschinger (Basel 1964).

27a



34

Damit ist erstmals bei einem N-C-C-C-X System mit primärem Nukleofug eine synchrone Fragmentierung nachgewiesen worden.

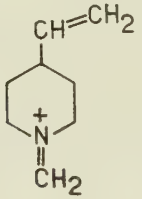
Die frangomere Beschleunigung, d.h. die durch die synchrone Fragmentierung bedingte Erhöhung der Ionisationsgeschwindigkeit ist zwar gering. Sie reicht aber aus, damit die Fragmentierung gegenüber der Substitution durch das Lösungsmittel dominiert, wie die Bildung von nur 13 % Alkohol 34 zeigt.

Zur Erklärung der im Vergleich zu anderen synchron fragmentierbaren Systemen *) geringen frangomeren Beschleunigung beim primären Tosylat 27 lassen sich vor allem zwei Gründe angeben. Obwohl die stereoelektronisch

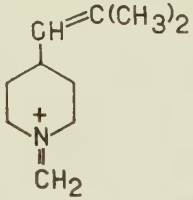
---

*) Bisher wurden frangomere Beschleunigungen in der Grössenordnung von 10^2 - 10^4 beobachtet, vergl. z.B. C.A. Grob u. W. Schwarz, Helv. Chim. Acta 47, 1870 (1964).

günstige Konformation 27a auch sterisch die günstigste Konformation ist, besteht doch freie Drehbarkeit, was der synchronen Fragmentierung entgegenwirkt. Ausschlaggebend dürfte aber sein, dass das Nukleofug primär gebunden ist, die Fragmentierung daher zu einer monosubstituierten Doppelbindung führt (vergl. 61). Bekanntlich nimmt aber die Geschwindigkeit einer olefin-bildenden Eliminierung mit der Zahl der Alkylsubstituenten zu *). Da die synchrone, olefin-bildende Fragmentierung



61



68

den gleichen Gesetzmässigkeiten gehorcht **), sollte die Fragmentierungs-Geschwindigkeit ebenfalls durch Alkylsubstitution an C_α und C_β erhöht werden. Wenn dies, wie das Beispiel der Fragmentierung des tert. γ-Aminochlorids 25 zu 68 zeigt, nicht immer der Fall ist, dann deshalb, weil sterische Faktoren den polaren entgegenwirken. Da es aber selten möglich ist, polare Substituenteneinflüsse zu variieren, ohne gleichzeitig die sterische

---

*) vergl. z.B. C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", S. 434 ff., Cornell University Press, 1953: Beispielsweise erfolgt die bimolekulare Eliminierung (E2) bei tert.-Butylbromid ca. 40 Mal rascher als bei Aethylbromid.

**) C.A. Grob u. P.W. Schiess, Angew. Chem. 1967 (im Druck)

Wirkung zu beeinflussen, wird sich die obige Erklärung nur schwer experimentell bestätigen lassen.

B. Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze unterhalb 200° etwa $\pm 1°$, darüber $\pm 2°$.

Die Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Die Elementaranalysen wurden im Mikrolabor des Instituts für organische Chemie der Universität Basel (Leitung Herr E. Thommen) ausgeführt.

Die IR-Spektren wurden mit einem INFRACORD (Perkin-Elmer) oder einem BECKMAN-IR-8 Spektrophotometer aufgenommen. Die Aufnahmen der NMR-Spektren erfolgten, wo nicht anderst vermerkt, auf einem VARIAN-A-60 Spektrometer im Spektrallabor des Instituts für organische Chemie der Universität Basel durch Herrn K. Aegerter. Die chemischen Verschiebungen δ in ppm beziehen sich auf ein externes Signal von Tetramethylsilan (TMS).

Die gaschromatischen Analysen wurden auf einem AEROGRAPH HY-FI 600B (mit Ionisationsdetektor) der Firma Wilkens AG oder auf einem F+M 700 (mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor) der F+M-Scientific Corporation durchgeführt.

Für die Leitfähigkeitsmessungen wurde eine Messbrücke der Firma Philips AG (PR 9501) mit Zusatzwiderstand (PR 9530) verwendet. Die Leitfähigkeitsdaten wurden mit einem Philips-Schreiber PR 2210 A/21 registriert.

IV. Synthesen

Im folgenden werden jeweils nur die Ansätze mit den höchsten Ausbeuten beschrieben.

3-Hydroxy-3-cyano-1-azabicyclo(2.2.2)octan (30)

Diese Verbindung wurde nach einer Vorschrift von C.A. Grob & E. Renk [17] synthetisiert. Zu einer eisgekühlten Lösung von 50,0 g (0.31 Mol) 1-Azabicyclo(2.2.2)octan-3-on-hydrochlorid (29) in 63 ml Wasser wurde unter gutem Rühren während 20 Minuten eine Lösung von 30,5 g (0,31 Mol) KCN in 63 ml Wasser zugetropft. Schon nach kurzer Zeit begann sich das Cyanhydrin 30 als farbloser, kristalliner Niederschlag abzuscheiden. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch noch 2 Std. bei 0° gerührt. Danach wurde der kristalline Niederschlag abgesaugt, mit wenig Eiswasser ausgewaschen und im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet. Es resultierten 45,4 g (96,5 %) farbloses, kristallines Cyanhydrin 30, Smp. 171-172° (Lit.[17]: Smp. 172-173°, Ausbeute 94,5 %). Umkristallisation aus Essigester ergab keine Aenderung des Schmelzpunktes.

3-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-1-azabicyclo(2.2.2)octan (31)

a) 9,5 g (62,5 mMol) 3-Hydroxy-3-cyano-1-azabicyclo-(2.2.2)octan (30) wurden in 130 ml conc. Salzsäure gelöst und unter gelegentlichem Umschütteln 48 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen des Reak-

tionsgemisches im Vakuumrotationsverdampfer bei 35° wurde der kristalline, farblose Rückstand zur Entfernung des Wassers noch dreimal mit je 50 ml Benzol versetzt und eingedampft. Anschliessend wurde der kristalline Rückstand mit 130 ml bei 0° mit HCl gesättigtem, absolutem Methanol versetzt und 48 Std. unter gelegentlichem Schütteln bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach wurde im Vakuumrotationsverdampfer bei Zimmertemperatur eingedampft, der kristalline Rückstand in wenig Wasser gelöst, unter Eiskühlung mit ca. 3 M K_2CO_3-Lösung phenolphtaleinalkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 wurden die vereinigten Chloroformextrakte eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Pentan umkristallisiert: farblose Kristalle (Rosetten), Smp. 121-122° (Lit. 122° [17]). Ausbeute : 9,1 g = 86 % d.Th. (Lit.: 77 % d.Th. [17]).

Pikrat : gelbe Nadeln aus Aethanol, Smp. 188-189° (Lit. [17]: 188-189°).

b) 3,0 g (19,7 mMol) Cyanhydrin 30 wurden in 20 ml 10 %iger H_2O_2-Lösung suspendiert. Danach wurde soviel Aceton (über $KMnO_4$ destilliert) zugegeben, dass eine homogene Lösung entstand. Nach tropfenweiser Zugabe von ca. 3 M Natronlauge bis zum Umschlag von Lackmus wurde das Reaktionsgemisch 4 Std. auf 60° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgedampft und der kristalline Rückstand noch dreimal mit je 30 ml Benzol eingedampft.

Anschliessend wurde der Rückstand mit 50 ml bei 0° mit HCl gesättigtem Methanol versetzt und 48 Std. unter gelegentlichem Umschütteln bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches wurde ein gelbbrauner, kristalliner Rückstand erhalten. Dieser wurde in wenig Wasser gelöst, unter Eiskühlung mit 3 M K_2CO_3-Lösung phenolphtalein-alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base mit Chloroform extrahiert. Nach dem Eindampfen des über K_2CO_3 getrockneten Chloroformextraktes wurde ein braunes, teilweise kristallisierendes Oel erhalten. Durch Umkristallisation aus Chloroform-Pentan (1:1) und Reinigung mit Aktivkohle wurde eine farblose, kristalline Substanz erhalten, deren Mischschmelzpunkt mit authentischem 3-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan keine Depression zeigte. Ausbeute : 1,56 g = 42,7 %.

Hydrochlorid von 3-Methoxycarbonyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octen-(2) (32)

8,8 g (47,5 mMol) 3-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (31) wurden portionsweise in 50 ml eisgekühltes reines Thionylchlorid eingetragen, und die Lösung anschliessend unter Feuchtigkeitsausschluss 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Die entstandene dunkelgelbe Lösung wurde am VRV bei 35° eingedampft und das Eindampfen dreimal mit je 10 ml Benzol wiederholt. Der dunkelbraune, teilweise kristalline Rückstand wurde in heissem Aceton gelöst und mehrmals mit Aktiv-

kohle behandelt. Durch Einengen der filtrierten Acetonlösung wurden insgesamt 6,1 g (63 %) farblose Nadeln, Smp. 176-178°, erhalten. Umkristallisation aus Aceton lieferte das schwach hykroskopische Hydrochlorid von 32, Smp. 177-179° (Lit. [17] : 178-179°).

Das durch das Eindampfen der Mutterlaugen erhaltene braune Oel (3,9 g) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Auch durch nochmaliges Erhitzen mit Thionylchlorid und Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wie oben beschrieben, liess sich kein weiteres Hydrochlorid des α,β-ungesättigten Esters 32 isolieren.

Hydrochlorid des 3-Methoxycarbonyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan (33)

7,0 g (34,4 mMol) 3-Methoxycarbonyl-1-azabicyclo [2.2.2]octen-(2)-hydrochlorid (32-HCl), gelöst in 50 ml absolutem Methanol, wurden bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck über 0,5 g Palladium/Kohle (10 %ig) hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (34,4 mMol) kam die Hydrierung zum Stillstand (ca. 45 Min.). Der Katalysator wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Rotationsverdampfer bei Zimmertemperatur eingedampft. Dabei wurde 7,05 g (100 %) des Hydrochlorids des γ-Aminosäureesters 33 als farblose, schwach hygroskopische Prismen erhalten, Smp. 166-168° (Lit. [17] : 167-169°). Umkristallisation aus Aceton ergab keine Aenderung des Schmelzpunktes.

3-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (34)

Aus 5,36 g (26,1 mMol) Hydrochlorid des 3-Methoxycarbonyl-1-azabicyclo[2.2.2]octans (33) wurde auf die übliche Weise die Base in Freiheit gesetzt und isoliert. Nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator über P_2O_5 4,32 g farbloses Oel.

Zu 1,8 g (47,5 mMol) $LiAlH_4$ in 100 ml absolutem Aether wurde unter gutem Rühren und Feuchtigkeitsausschluss im Verlauf von ca. 10 Min. eine Lösung von 4,32 g (25,5 mMol) dieser Base in 20 ml absolutem Aether getropft. Unter gutem Rühren wurde das Reaktionsgemisch danach 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das überschüssige $LiAlH_4$ unter Eiskühlung mit ca. 10 ml Wasser vorsichtig zersetzt. Nun wurden 75 ml 50 %ige Kalilauge zugegeben und die resultierende Suspension 30 Std. im Extraktionsapparat nach Kutscher-Steudel mit Aether extrahiert. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 und Eindampfen des Aetherextraktes wurde das 3-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (34) als farblose, kristalline Substanz, Smp. 55-56° (Lit. [17]: Oel) erhalten. Umkristallisation aus Petrolaether ergab keine Veränderung des Schmelzpunktes. Ausbeute : 3,34 g = 92 % d.Th.

Das daraus bereitete Pikrat zeigte den in der Literatur [17] angegebenen Schmelzpunkt von 188-190° (Isopropanol).

Hydro-p-toluolsulfonat des 3-Tosyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octans (27)

Eine Lösung von 4,66 g (33,0 mMol) Alkohol 34 in 100 ml abs. Toluol wurde zu 1,75 g (4,47 G.-Atom) pulverisiertem Kalium [66] in 50 ml abs. Toluol unter gutem Rühren in einer Stickstoffatmosphäre und unter Feuchtigkeitsausschluss zugetropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch ca. 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen in einem Eis-Kochsalzbad wurde eine Lösung von 7,45 g (39,0 mMol) reinstem Tosylchlorid in 50 ml abs. Toluol unter weiterem Rühren zugegeben und das Reaktionsgemisch innert 12 Std. auf Raumtemperatur erwärmt. Das überschüssige Kalium wurde vorsichtig mit ca. 2 ml Methanol zerstört, das Reaktionsgemisch über CELITE filtriert und die farblose Lösung im Rotationsverdampfer bei 30° auf ca. 50 ml eingeengt. Diese Lösung wurde mit 6,4 g (37,0 mMol) p-Toluolsulfosäure in 200 ml abs. Aether versetzt und 20 Std. bei -13° stehen gelassen. Das auskristallisierte Salz wurde durch Abdekantieren des Lösungsmittels und Trocknen bei 13 Torr bei Raumtemperatur isoliert, 10,83 g (77 % d.Th.) farblose Kristalle vom Smp. 143-146°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Isopropanol wurden 9,32 g (66 % d.Th.) farblose, nadelförmige Kristalle vom Smp. 145-146° erhalten.

$C_{22}H_{29}NO_6S_2$	Ber.	C	56,52 %	H	6,25 %	N	3,00 %
(467,61)	Gef.		56,30 %		6,30 %		2,94 %

3-(1'-Hydroxy-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (35)

Die Herstellung erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Ostermayer [24]. Eine Lösung von 34,8 g (246 mMol) Methyljodid in 50 ml abs. Aether wurde unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss tropfenweise zu 3,5 g (0,505 G.-Atom) fein zerschnittenem Lithiumdraht in 50 ml abs. Aether gegeben.* Danach wurde das Reaktionsgemisch 3 Std. zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter gutem Rühren eine Lösung von 5,6 g (33,2 mMol) 3-Methoxycarbonyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (33) in 50 ml abs. Aether zugetropft, und das Reaktionsgemisch nochmals 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Lithium und das gebildete Lithiumalkoholat wurden durch vorsichtige Zugabe von 75 ml gesättigter wässeriger Ammoniumchloridlösung zersetzt, das Reaktionsgemisch mit K_2CO_3 gesättigt und 12 Std. kontinuierlich mit Aether extrahiert. Nach dem Trocknen des Aetherextraktes mit K_2CO_3 und Abdestillieren des Lösungsmittels resultierten 5,48 g (98 % d.Th.; Lit. [24]: 60 % d.Th) farblose Kristalle vom Smp. 103-104°. Umkristallisation aus Aceton/Pentan farblose Nadeln, Smp. 104-106° (Lit. [24]: Smp. 105-106°).

Pikrat : Aus Aethanol hellgelbe Nadeln, Smp. 167-168°. Mischschmelzpunkt mit authentischem Pikrat von 35 [24] keine Depression.

---

* Ostermayer verwendete Magnesium.

Hydro-p-toluolsulfonat des 3-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octans (25)

Eine Lösung von 2,3 g (13,6 mMol) 3-(1'-Hydroxy-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (35) in 25 ml abs. Aether wurde bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt und in einem Bombenrohr 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde anschliessend im Rotationsverdampfer verdampft, wobei das extrem hygroskopische Hydrochlorid von 25 als farblose kristalline Substanz erhalten wurde. Diese wurde in 50 ml abs. Methanol gelöst und unter gutem Rühren eine Lösung von 3,8 g (13,6 mMol) Silber-p-toluolsulfonat in 510 ml abs. Methanol (Gehaltsbestimmung durch Titration mit NH_4SCN-lösg.) zugegeben. Nach halbstündigem Stehen im Dunkeln bei Zimmertemperatur wurde das Silberchlorid über CELITE abfiltriert, das Filtrat im Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur eingedampft und der gelbliche, kristalline Rückstand aus Chloroform/Aether umkristallisiert. 3,66 g (75 % d. Th.) farblose Kristalle (Prismen), Smp. 114-116°. NMR-Spektrum [$(CD_3)_2SO$]: Zwei 3-Protonen-Singlette bei 1,62 ppm und 1,66 ppm [$-CCl(CH_3)_2$].

$C_{17}H_{26}NO_3SCl$	Ber.	C	56,73 %	H	7,28 %	N	3,89 %
(359,93)	Gef.		57,03 %		7,37 %		3,79 %

2-Aethoxycarbonyl-bicyclo[2.2.2]octen-(5) (42)

Ein Gemisch von 12,16 g (0,152 Mol) Cyclohexadien-(1.3) und 19,6 g (0,196 Mol) Acrylsäureaethylester wurde im

Bombenrohr 14 Std. auf 165-170° erhitzt. Fraktionierte Destillation des Rohproduktes lieferte 23,6 g (86 % d. Th.; Lit. [33]: 88 % d.Th.) des Olefinesters 42 als farbloses Oel, Sdp. 102-104°/13 Torr (Lit. [33]: 98-100°/12 Torr); n_D^{22} = 1,476 (Lit. [33]: n_D^{20} = 1,477).

2-Aethoxycarbonyl-bicyclo[2.2.2]octan (43)

23,6 g (0,131 Mol) des ungesättigten Esters 42 wurden in 50 ml Feinsprit über 2,0 g Palladium/Kohle (10 %ig) bei 5 atü und Raumtemperatur hydriert (1,5 Std.). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators über CELITE wurde das Lösungsmittel am VRV bei 30° abdestilliert. Destillation des öligen, gelblichen Rückstandes im Wasserstrahlvakuum ergaben 22,61 g (95 % d.Th.) des Esters 43 als farblose Flüssigkeit, Sdp. 105-106°/12 Torr (Lit. [33]: Sdp. 102-103°/12 Torr).

2-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan (44)

Zu einer Suspension von 9,2 g (0,243 Mol) $LiAlH_4$ in 150 ml abs. Aether wurde unter gutem Rühren und Feuchtigkeitsausschluss eine Lösung von 21,6 g (0,119 Mol) des Esters 43 in 50 ml abs. Aether zugetropft. Nach sechsstündigem Erhitzen zum Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch mit ca. 2 N Schwefelsäure angesäuert, die Aetherphase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 150 ml Aether extrahiert. Die Aetherextrakte wurden mit 2 M Sodalösung und Wasser gewaschen, vereinigt und über $MgSO_4$ sicc. getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Aethers erhaltene Rohprodukt (gelbliche Flüssig-

keit) wurde durch Destillation im Wasserstrahlvakuum gereinigt; 16,5 g (99 % d. Th.; Lit. [35]: 95 % d. Th.) farblose Flüssigkeit, Sdp. 110-112°/12 Torr (Lit. [35]: Sdp. 125-126°/21 Torr).

2-Tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan (28)

Die Synthese wurde nach der in diesem Laboratorium ausgearbeiteten Vorschrift [35] ausgeführt.

Zu einer Lösung von 16,4 g (0,117 Mol) 2-Hydroxy-methyl-bicyclo[2.2.2]octan (44) in 40 ml abs. Pyridin wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 25,6 g (0,134 Mol) Tosylchlorid in 60 ml abs. Pyridin zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach wurde das Pyridin im Rotationsverdampfer bei 40° abdestilliert und der Rückstand zwischen 2 M Salzsäure und Aether verteilt. Nach dem Trocknen der neutral gewaschenen Aetherextrakte mit $MgSO_4$ sicc. wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der kristalline, farblose Rückstand, Smp. 49-51°, zeigte nach Umkristallisation aus Toluol (Smp. 52-53°) keine Mischschmelzpunktsdepression mit authentischem 2-Tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan [35]. Ausbeute: 33,2 g = 96,5 % d.Th. (Lit. [35]: 97,5 % d.Th.)

2-(1'-Hydroxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (45)

Eine Lösung von 113 g (0,8 Mol) Methyljodid in 70 ml abs. Aether wurde unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluss tropfenweise zu 11,5 g (1,66 G.-Atom)

fein zerschnittenem Lithiumdraht in 50 ml abs. Aether gegeben. Nach dreistündigem Erhitzen zum Rückfluss wurde unter gutem Rühren eine Lösung von 11,0 g (0,6 Mol) 2-Aethoxy-carbonyl-bicyclo[2.2.2]octan (43) in 50 ml abs. Aether zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere drei Std. zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das überschüssige Lithium und das gebildete Lithiumalkoholat durch vorsichtige Zugabe von 75 ml gesättigter wässeriger Ammoniumchloridlösung zersetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässerige Phase dreimal mit je 100 ml Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherextrakte wurden mit $MgSO_4$ sicc. getrocknet und der Aether auf dem Wasserbad abdestilliert. Destillation des als braunes Oel erhaltenen Rohproduktes lieferte 8,94 g (87 % d.Th.; Lit. [37]: 67 % d.Th.) des tertiären Alkohols 45 als farblose Flüssigkeit, Sdp. 108-112°/12 Torr (Lit. [37]: Sdp. 108-110°/13 Torr). NMR-Spektrum [$(CD_3)_2SO$] : Ueberlagerung von zwei 3-Protonen-Singlette bei 1,09 ppm [$-COH(CH_3)_2$].

Bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (47)

5,0 g (27,5 mMol) 2-Aethoxycarbonyl-bicyclo-[2.2.2]octan (43) wurden zu einer Lösung von 1,5 g NaOH in 40 ml ca. 50 %igem Aethanol gegeben und 3 Std. zum Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Aethanol am VRV abdestilliert und der wässerige, alkalische Rückstand zur Entfernung eventuell nicht hydrolysierten Esters 43 dreimal mit je 25 ml Aether extrahiert. Nach dem Ansäuern mit 2 M Salzsäure gegen Kongorot wurde die Carbonsäure 47 mit Aether extrahiert. Uebliche Trocknung und Aufarbeitung des Aether-

extraktes lieferte 3,81 g (91 % d.Th.) der kristallinen Bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (47), Smp. 82-84° (Lit. [33]: Smp. 83-85°.

Bicyclo[2.2.2]octan-2-carboxamid (50) : farblose Nadeln (Aceton), Smp. 173-175°

$C_9H_{15}NO$	Ber.	C	70,55 %	H	9,87 %
(153,23)	Gef.		70,74 %		9,91 %

2-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octan (48)

Zu einer Lösung von 0,25 Mol Methyllithium (aus 3,6 g = 0,52 G.-Atom Lithiumdraht und 36,8 g = 0,26 Mol Methyljodid) in 100 ml abs. Aether wurde in einer Stickstoffatmosphäre unter gutem Rühren eine Lösung von 12,6 g (81,6 mMol) Bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (47) in 50 ml abs. Aether zugetropft. Nach sechsstündigem Erhitzen zum Rückfluss wurde das überschüssige Methyllithium durch Zugabe von 100 ml gesättigter wässeriger Ammoniumchloridlösung zersetzt. Danach wurde die Aetherphase abgetrennt, die wässerige Phase mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit je 100 ml Aether extrahiert. Die Aetherextrakte wurden mit 10 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ sicc. getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers wurden 11,9 g (96 % d.Th.) des rohen Ketons 48 erhalten. Destillation bei 13 Torr lieferte 11,2 g farblose Flüssigkeit, Kp. 105-107°. Wie das Rohprodukt, so zeigte auch das Destillat im IR-Spektrum (CH_2Cl_2) bei 3600 cm^{-1} eine Absorptionsbande, die auf eine Verunreinigung durch

einen Alkohol (nach DC Alkohol 45) schliessen liess. Zur Reinigung wurde das Keton 48 in bekannter Weise [67] in das Semicarbazon übergeführt und letzteres mit 20 %iger Salzsäure gespalten. Destillation des durch Aetherextraktion erhaltenen Rohproduktes im Wasserstrahlvakuum ergab 7,86 g Keton 48 (66 % d.Th. Gesamtausbeute) als farblose Flüssigkeit, Sdp. 100-102°/13 Torr; n_D^{25} = 1.486. IR-Spektrum: Bande (CH_2Cl_2) bei 1705 cm^{-1} (C = O).

$C_{10}H_{16}O$	Ber.	C	78,89 %	H	10,59 %		
(152,24)	Gef.		78,89 %		10,73 %		

Semicarbazon : farblose Blättchen (Methanol/Wasser), Smp. 193-194°

$C_{11}H_{19}N_3O$	Ber.	C	63,12 %	H	9,15 %	N	20,08 %
(209,30)	Gef.		62,92 %		9,37 %		20,22 %

2,4-Dinitrophenylhydrazon: gelbe Nadeln (Methanol) Fp. 140-142°

$C_{16}H_{20}N_4O_4$	Ber.	C	57,82 %	H	6,07 %	N	16,86 %
(332,37)	Gef.		58,06 %		6,31 %		16,83 %

2-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan (49)

Zu 0,8 g (33,3 mMol) Natriumhydrid (aus 1,6 g 50 %iger Natriumhydrid-dispersion in Mineraloel durch

Waschen mit abs. n-Pentan hergestellt) wurden tropfenweise in einer Stickstoffatmosphäre und unter gutem Rühren 10 ml (11,01 g = 0,141 Mol) abs. Dimethylsulfoxid [42] zugegeben und ca. 1 Std. auf 75-80° erwärmt. Zu der auf 0° abgekühlten Lösung des Dimethylsulfinyl-anions wurden 11,52 g (32,5 mMol) Triphenylmethylphosphoniumbromid [68] in 50 ml abs. Dimethylsulfoxid zugegeben und das Reaktionsgemisch noch ca. 1/2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Zu der braunen Lösung des Triphenylphosphinmethylens wurden nun unter weiterem Rühren eine Lösung von 2,5 g (16,4 mMol) 2-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octan (48) in 5 ml abs. Dimethylsulfoxid zugetropft und das Reaktionsgemisch 24 Std. auf 65° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser verdünnt, mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit je 150 ml n-Pentan extrahiert. Die Pentanextrakte wurden anschliessend mit gesättigter, wässeriger Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ sicc. getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels über eine 30 cm Vigreux-Kolonne resultierten 2,34 g (95 % d.Th.) eines gelben Oeles. Dessen IR-Spektrum (Film) zeigte noch bei 1705 cm^{-1} die Carbonylbande des Ausgangs-Ketons, das durch Destillation nicht abgetrennt werden konnte. Die Reinigung des rohen Olefins 49 erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (0.05-0.20 mm) mit n-Pentan als Elutionsmittel. Die anschliessende Destillation ergab 1,0 g (41 % d.Th.) farbloses Oel, Sdp. 80-81°/12 Torr; n_D^{25} = 1,489. IR-Spektrum (Film): Banden bei 3090 und 885 cm^{-1} (C = CH_2).

$C_{11}H_{18}$	Ber.	C	87,93 %	H	12,07 %
(150,26)	Gef.		88,03 %		12,26 %

2-Cyanomethyl-bicyclo[2.2.2]octan (56)

a) Zu einer auf 95° erwärmten Suspension von 8,3 g (0,170 Mol) Natriumcyanid in 50 ml abs. Dimethylsulfoxid wurde unter gutem Rühren eine Lösung von 6,6 g (22,5 mMol) 2-Tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan (28) in 10 ml abs. Dimethylsulfoxid zugegeben. Nach vierstündiger Reaktionsdauer bei 95° wurde das Reaktionsgemisch mit 60 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 100 ml Aether extrahiert. Die Aetherextrakte wurden viermal mit je 20 ml Wasser gewaschen und anschliessend mit $MgSO_4$ sicc. getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Aethers erhaltene Rohprodukt wurde durch Destillation im Wasserstrahlvakuum gereinigt, 2,89 g (89 % d. Th.) farbloses Oel, Sdp. 116-118°/11 Torr. IR-Spektrum (CH_2Cl_2): 2250 cm^{-1} (-CN). NMR-Spektrum (CCl_4): 1-Proton-Multiplett bei δ = 2,05 ppm (Proton am C-2), 2-Protonen-Dublett bei δ = 2,25 ppm ($-CH_2CN$).

(2-Bicyclo[2.2.2]octyl)-essigsäure (57):

Durch Hydrolyse von 56 mit conc. Salzsäure, farblose Nadeln (Sublimation, 40°/0,02 Torr), Smp. 54-55°

$C_{10}H_{16}O_2$	Ber.	C	71,39 %	H	9,59 %
(168,24)	Gef.		71,57 %		9,70 %

b) Ein Gemisch aus 7,2 g (0,089 Mol) Cyclohexadien-(1.3) und 12,1 g (0,180 Mol) Allylcyanid wurde im Bombenrohr 40 Std. auf 185-190° erhitzt. Destillation des braunen Rohproduktes im Wasserstrahl-

vakuum lieferte 7,69 g (58 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, Kp. 106-110°/12 Torr. Das IR-Spektrum zeigte die charakteristischen Absorptionsbanden einer Nitrilgruppe bei 2260 cm^{-1} und eines cis-disubstituierten Olefins bei 1650 cm^{-1}, wie sie für 2-Cyanomethyl-bicyclo[2.2.2]octen-(5) (60), zu erwarten sind.

Das ungesättigte Nitril 60 wurde in 50 ml abs. Methanol über 0,3 g Palladium/Kohle (10 %ig) bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (52,3 mMol) wurde die Hydrierung abgebrochen, der Katalysator über CELITE abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur abdestilliert. Destillation des Rohproduktes im Wasserstrahlvakuum lieferte 7,3 g (54,5 % d.Th. Gesamtausbeute) einer farblosen Flüssigkeit, Kp. 114-117°/11 Torr. Das IR-Spektrum war identisch mit dem nach der Methode a) hergestellten Nitril 56. Die saure Hydrolyse lieferte (2-Bicyclo[2.2.2]octyl)-essigsäure (57), Smp. 53-55°, welche mit der authentischen nach a) erhaltenen Carbonsäure 57 keine Smp.-Depression ergab.

2-(1'-Cyano-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (58)

Zu 30 ml einer nach H. Rapoport u. A.R. Williams [69] hergestellten 0,66 M Phenyllithium-Lösung (= 19,8 mMol) wurde in einer Stickstoffatmosphäre und unter gutem Rühren bei 0° tropfenweise eine Lösung von 1,48 g (20,0 mMol) über KOH destilliertes Diäthylamin in 10 ml abs. Aether gegeben. Nach ca. 20 Min. Reaktionszeit war die Umsetzung zum Diäthylamin-lithium vollständig, wie

der negative Gilman-Test [70] anzeigte.

In die Lösung von 2,0 g (13,4 mMol) 2-Cyanomethyl-bicyclo[2.2.2]octan (56) in 20 ml abs. Aether wurde die obige Lösung von Diäthylamin-Lithium in ca. 40 ml abs. Aether unter gutem Rühren mittels Stickstoff hinübergedrückt und das Reaktionsgemisch eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Zu dem erkalteten Reaktionsgemisch wurde anschliessend eine Lösung von 2,8 g (20,0 mMol) Methyljodid in 10 ml abs. Aether gegeben. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde nochmals eine Lösung von 19,8 mMol Diäthylamin-Lithium in 40 ml abs. Aether und anschliessend 2,8 g (20,0 mMol) Methyljodid in 10 ml abs. Aether zugegeben. Danach wurde mit 40 ml Wasser zersetzt, mit 2 M Salzsäure gegen Kongorot angesäuert und die Aetherphase abgetrennt. Die wässerige, saure Phase wurde anschliessend zweimal mit je 50 ml Aether extrahiert. Nach dem Waschen der ätherischen Extrakte mit 2 M Salzsäure und Wasser wurden diese über $MgSO_4$ sicc. getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Aethers erhaltene dunkelbraune, teilweise kristalline Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus Methanol/Aether (5:1) und Sublimation im Wasserstrahlvakuum bei 50°/11 Torr gereinigt. 1,47 g (62 % d.Th.) farblose Prismen, Smp. 57-58°. IR-Spektrum (CH_2Cl_2): Bande bei 2240 cm^{-1} (-CN) und Dublett bei 1380 cm^{-1} ($-C(CH_3)_2-$). NMR-Spektrum (CCl_4) : 6-Protonen-Singlett bei δ = 1,33 ppm ($-C(CH_3)_2-$).

$C_{12}H_{19}N$	Ber.	C	81,30 %	H	10,80 %	N	7,90 %
(177,29)	Gef.		81,45 %		10,88 %		7,76 %

2-(1'-Carboxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (59)

Die folgenden Vorversuche zur Hydrolyse des 2-(1'-Cyano-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octans (58) verliefen negativ, wie das IR-Spektrum (-CN : 2240 cm^{-1}) des jeweils isolierten Rohproduktes zeigte.

1) 20-stündiges Erhitzen mit conc. Salzsäure zum Rückfluss,
2) 20-stündiges Erhitzen mit Eisessig/Schwefelsäure/Wasser (1:1:1) zum Rückfluss,
3) 10-stündiges Erhitzen mit einer ca. 5%igen Lösung von KOH in Glycerin auf 160°,
4) Behandlung mit einer 10 %igen H_2O_2-Lösung in lakmus-alkalischer Lösung mit Aceton als Lösungsvermittler.

Die Hydrolyse gelang wie folgt:

2,2 g (12,2 mMol) Nitril 58 wurden in 60 ml conc. Salzsäure suspendiert und im Bombenrohr 48 Std. auf 130 - 135° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit Na_2CO_3 phenophtalein-alkalisch gestellt und zur Abtrennung von nicht umgesetztem Nitril und von Amid mit Aether extrahiert.

Der wässerige, alkalische Extrakt wurde mit 2 M Salzsäure gegen Kongorot angesäuert und die Carbonsäure 59 mit Aether extrahiert. Uebliche Aufarbeitung lieferte 1,53 g (63 % d.Th.) einer gelben, kristallinen Substanz, Smp. 82-88°. Umkristallisation aus Wasser und Sublimation bei 95°/11 Torr

lieferte 1,35 g (55,5 % d.Th.) farblose Nadeln, Smp. 95-96°. NMR-Spektrum (CCl_4): Zwei 3-Protonen-Singlette bei δ = 1,18 ppm und δ = 1,22 ppm (2 CH_3- am C-1').

$C_{12}H_{20}O_2$	Ber.	C	73,43 %	H	10,27 %
(196,29)	Gef.		73,48 %		10,16 %

Herstellung des 2-(1'Chlor-1'-methyl-aethyl)-bicyclo-[2.2.2]octans (26) durch Halodecarboxylierung

Zu einer Lösung von 1,0 g (5,1 mMol) 2-(1'-Carboxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (59) in 10 ml Dimethylformamid (puriss. Fluka) wurden 4,2 g (32,0 mMol) N-Chlorsuccinimid (p.a.; Fluka) gegeben. Nach Entfernung des Sauerstoffs durch viermaliges wechselweises Evakuieren (13 Torr) und Einleiten von Stickstoff wurde bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren eine Lösung von 2,8 g 85-90 %igem Bleitetraacetat (≈ 5,4 mMol) in einem Gemisch aus 2,2 ml Eisessig und 20 ml Dimethylformamid zugegeben. Die sofort einsetzende CO_2-Entwicklung war von einer Temperaturerhöhung um ca. 10° begleitet. Nach dem Abklingen der Reaktion (5 Min.) wurde die klare Lösung noch ca. 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch viermal mit je 50 ml n-Pentan extrahiert, die Pentanextrakte dreimal mit je 5 ml Eiswasser gewaschen und mit Natriumsulfat sicc. ge-

trocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im VRV bei Raumtemperatur wurden 920 mg (95 % d.Th.) einer gelben Flüssigkeit isoliert. Destillation des Rohproduktes im Hochvakuum lieferte 618 mg (65 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 29-32°/0,02 Torr. IR-Spektrum (CS_2) : Banden bei 760 cm^{-1} (-C-Cl) und 1740 cm^{-1} (C=O; Verunreinigung durch Acetat); keine Olefinbanden.

$C_{11}H_{19}Cl$	Ber.	C	71,88 %	H	10,42 %
(186,73)	Gef.		70,75 %		10,25 %

Zur Bestimmung des Chlorgehaltes wurden 50 mg der frisch destillierten Substanz mit 5 ml 1 M methanolischer Natronlauge unter Rückfluss erhitzt. Eine mit der Hydrolysenlösung durchgeführte Chloridbestimmung nach Volhard ergab einen Gehalt von 89,6 % Chlor.

Strukturbeweise

a) Durch Ueberführung in 2-(1'-Carboxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (59)

Eine Lösung von 200 mg (1,07 mMol) des obigen durch Hochvakuumdestillation gereinigten Chlorides in 5 ml abs. Aether wurde unter Kühlung mit Eis-Kochsalz in einer Stickstoffatmosphäre zu ca. 20 mg (0,003 G.-Atom) Lithium in 2 ml abs. Aether gegeben. Unter Rühren wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von 3 Std. auf Raumtemperatur erwärmt und dann noch eine Std. bei dieser Temperatur belassen. Danach wurde 1/2

Std. in die gut gerührte Reaktionslösung über P_2O_5 getrocknetes Kohlendioxid eingeleitet und anschliessend 10 ml 2 M Sodalösung zugegeben. Die abgetrennte Aetherphase wurde noch zweimal mit je 5 ml 2 M Sodalösung extrahiert. Die vereinigten wässerigen, alkalischen Extrakte wurden dann mit 2 M Salzsäure gegen Kongorot angesäuert und dreimal mit je 25 ml Aether extrahiert. Nach dem Eindampfen der mit $MgSO_4$ sicc. getrockneten Aetherextrakte wurden 86 mg (45 % d.Th.) einer gelblichen, kristallinen Säure von Smp. 88-94° isoliert, welche nach der Sublimation bei 60°/ 0.01 Torr bei 94-96° schmolz. Diese war auf Grund des Mischschmelzpunktes und des IR-Spektrums mit authentischem 2-(1'-Carboxy-1'methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2] octan (59) identisch.

b) Durch Ueberführung in 2-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]-octan (49)

100 mg des destillierten Chlorids 26 wurden an 4 g Kieselgel (0.05-0.20 mm) mit n-Pentan als Elutionsmittel chromatographiert. Dabei wurden 64,5 mg (80 %) einer farblosen Flüssigkeit erhalten, deren IR-Spektrum (CS_2) identisch mit dem des oben beschriebenen 2-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octans (49) war.

Vergebliche Versuche zur Synthese des 2-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octans (26)

1) Aus 2-(1'-Hydroxy-1'methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2] octan (45)

a) Eine Lösung von 2,0 g (11,9 mMol) 2-(1'-Hydroxy-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (45) in 30 ml abs. Aether wurde bei 0° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und im Bomenrohr einen Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur abdestilliert und die verbleibende Flüssigkeit in n-Pentan aufgenommen. Zur Entfernung der Salzsäure wurde die Pentanlösung dreimal mit je 5 ml Eiswasser gewaschen, mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet und im Rotationsverdampfer bei Zimmertemperatur eingedampft. Destillation des Rohproduktes im Hochvakuum lieferte neben dem nicht untersuchten hochviskosen, braunen Rückstand 1,5 g (70,5 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 44-47°/0,02 Torr, welche hauptsächlich aus 2-Chlor-2-isopropyl-bicyclo [2.2.2]octan (46) bestand. 100 MHz-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): zwei 3-Protonendublette bei δ = 1,87 ppm (J = 7 cps) und δ = 2,10 ppm (J = 7 cps) [$-CH(CH_3)_2$].

b) Ein analoger Versuch mit HCl in Chloroform führte ebenfalls zu 2-Chlor-2-isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan (46), wie die Untersuchung mit NMR-Spektroskopie zeigte.

c) Eine Lösung von 2,08 g (12,3 mMol) des tertiären Alkohols 45 in 20 ml abs. n-Pentan wurde in einer Hydrierente während 10 Min. mit Chlorwasserstoff (aus einem Kipp-Apparat) geschüttelt. Dabei wurde die Hydrierente durch viermaliges wechselweises Evakuieren mit Chlorwasserstoff gefüllt und schliesslich 10 Min. bei geöffnetem Kipp'schen Apparat geschüttelt. Das bei der Reaktion gebildete Wasser wurde dann im Scheidetrichter

abgetrennt, die Pentanlösung zweimal mit je 5 ml Eiswasser gewaschen und mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im VRV bei Raumtemperatur und Reinigung des Rohproduktes durch Destillation im Hochvakuum wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten, Sdp. 45-47°/0,02 Torr. Ihr IR-Spektrum (CS_2) und NMR-Spektrum ($CDCl_3$) war identisch mit den nach a) und b) erhaltenen Produkten.

2) Durch Addition von Chlorwasserstoff an 2-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan (49)

a) 114 mg (0,76 mMol) des Olefins 49 in 5 ml Methylenchlorid wurden gelöst wie in Versuch 1)c) beschrieben, bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur mit Chlorwasserstoff zur Reaktion gebracht. Nach 15 Minuten Reaktionszeit wurde die Lösung zweimal mit je 2 ml Eiswasser gewaschen, über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und im VRV bei Raumtemperatur eingedampft. Destillation im Hochvakuum lieferte 129 mg (91 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 44-47°/0,02 Torr, welche sich auf Grund des 60 MHz NMR-Spektrums als 2-Chlor-2-isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan (46) erwies.

b) Bei der Durchführung des oben beschriebenen Syntheseversuches mit n-Pentan als Lösungsmittel war bei gleicher Reaktionsdauer keine Addition von Chlorwasserstoff an das Olefin 49 feststellbar. Das Reaktionsprodukt zeigte im IR-Spektrum (CS_2) die Absorptionsbanden eines endständigen Olefins (CH[ν]: 3090 cm^{-1}; C=C[ν]: 1645 cm^{-1}; $=CH_2$ [ω]: 885 cm^{-1}) und keine C-Cl-Absorption (755 cm^{-1}).

V. Präparative Solvolysen

3-Tosyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (27)

2,0 g (4,28 mMol) des Hydrotosylates von 27 wurden in 2 ltr. siedendem 80 %igem Aethanol gelöst. Nach Zusatz von 16,5 ml einer 1 M Lösung von NaOH in 80 %igem Aethanol wurde das Solvolysengemisch 72 Std. (10 Halbwertszeiten) unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit ca. 7 N Schwefelsäure auf pH 3,5 eingestellt und im Rotationsverdampfer bei 40° auf ca. 100 ml eingeengt. Der pH-Wert der Lösung wurde dabei durch Zugabe von 2 N Natronlauge immer wieder auf 3,5 ($\pm$ 0,5) eingestellt. Der wässerige, alkoholfreie Rückstand wurde quantitativ in einen 300 ml-Sulfierkolben überführt und durch Zugabe von 20 %iger Natronlauge neutralisiert. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren wurden dann portionsweise 860 mg (4,5 mMol) reines, fein pulverisiertes Tosylchlorid und 4,5 ml 1 N Natronlauge zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch noch eine Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden in Abständen von jeweils einer halben Std. noch dreimal die gleichen Mengen an Tosylchlorid und 1 N Natronlauge zugegeben. Nach zwölfstündigem weiteren Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf 60° erwärmt und durch Zugabe von 10 ml 1N Natronlauge das überschüssige Tosylchlorid zerstört. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 2 N Salzsäure gegen Kongorot angesäuert und das zum Teil kristallin ausgefallene Tosylamid 65 viermal mit je 200 ml Aether extrahiert. Die Aetherextrakte wurden zweimal mit je

20 ml 50 %iger Kalilauge gewaschen und über Pottasche getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers über eine Vigreux-Kolonne wurde der farblose, kristalline Rückstand im Wasserstrahl- bezw. Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es resultierten 965 mg (85 % d.Th.) analysenreines 4-Vinyl-piperidin-N-p-toluolsulfonamid (65), Smp. 53-55°. Umkristallisation aus Benzol ergab keine Aenderung des Schmelzpunktes. IR-Spektrum (CS_2): Banden bei 915, 1645 und 3085 cm^{-1} (-CH=CH_2).

$C_{14}H_{19}NO_2S$	Ber.	C	63,38 %	H	7,22 %	N	5,28 %
(265,38)	Gef.		63,58 %		7,31 %		5,48 %

Das Destillat der Reaktionslösung wurde mit 1,2 g (8,4 mMol) Dimedon versetzt, mit 2 N Salzsäure auf pH 4 eingestellt und 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Eiswasser digeriert. Der kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, mit Eiswasser ausgewaschen und im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet, farblose Kristalle, Smp. 187-189°. Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Methylenbisdimedon [74] ergab keine Depression.

Der nach dem Ausäthern des p-Toluolsulfonamids 65 erhaltene salzsaure, wässerige Extrakt wurde mit K_2CO_3 gesättigt und viermal mit je 150 ml Aether extrahiert. Die Aetherextrakte wurden mit 50 %iger Kalilauge gewaschen und über Pottasche getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 96 mg tertiäre Basen als gelbes Oel erhalten, dessen IR-Spektrum (CH_2Cl_2) bei 3600 cm^{-1} eine starke OH-Absorption zeigte.

Die gaschromatographische Analyse an 10 % Marlophen auf alkalischem CELITE mit He (30 ml/min) bei 140° zeigte die Anwesenheit zweier Substanzen im Verhältnis [75] 12 : 88. Das Retentionsvolumen der 2. Substanz (88 %) war identisch mit dem von authentischem 3-Hydroxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (34). Ausbeute bezogen auf Ausgangsmaterial 13 %. Kugelrohrdestillation der tertiären Basen im Hochvakuum (0,02 Torr) bei 180° ergab ein farbloses Oel, welches mit gesättigter aethanolischer Pikrinsäurelösung ein tiefgelbes Pikrat von Smp. 188-190° lieferte. Mischschmelzpunkt mit authentischem Pikrat des primären γ-Aminoalkohols 34 keine Depression.

In einem weiteren Ansatz wurden die aus 4,0 g (8,56 mMol) des Hydrotosylates von 27 erhaltenen tertiären Basen (195 mg) in 10 ml Eisessig über 20 mg vorhydriertem Platinoxid nach Adams quantitativ hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (korrigiert 0,19 mMol) war nach 50 Min. beendet und entsprach einem Aminoolefingehalt von 2,2 % bezogen auf das Ausgangsmaterial. Eine Wiederholung ergab 2,0 %.

3-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (25)

a) Dimedon-Methode

Eine Lösung von 180 mg (0,50 mMol) Hydrotosylat von 25, 725 mg (7,20 mMol) Triaethylamin (p.a., Fluka) und 200 mg (1,40 mMol) Dimedon in 500 ml 80 %igem Aethanol wurde 30 Min. auf 60° erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit 2 N Salzsäure auf pH 4 eingestellt (Glaselektrode und

pH-Meter) und im Rotationsverdampfer bei 35° zur Trockene verdampft. Der kristalline Rückstand wurde in 100 ml Eiswasser digeriert, durch einen gewogenen Glasfiltertiegel abfiltriert, mit Eiswasser ausgewaschen und bei 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Dabei wurden 90,1 mg (61,5 % d.Th.) Methylenbisdimedon erhalten, Smp. 188-190°. Mischschmelzpunkt mit authentischem Methylenbisdimedon keine Depression. Zweimalige Wiederholung ergab: 62,3 % und 61,0 %.

b) Tosylierungsmethode

7,15 g (19,9 mMol) des Hydrotosylates von 25 wurden in 1,5 ltr. 80 %igem Aethanol gelöst. Nach Zusatz von 80 ml einer 1 M Lösung von NaOH in 80 %igem Aethanol wurde das Solvolysengemisch 30 Min. auf 60° erwärmt. Die erkaltete Solvolysenlösung wurde mit 7 N Schwefelsäure auf pH 3,5 eingestellt und im Rotationsverdampfer bei 40° auf ca. 100 ml eingedampft. Durch Zugabe von 2 M Natronlauge wurde das pH über 3 gehalten. Die wässerige, praktisch alkoholfreie Lösung wurde mit 2 M Natronlauge neutralisiert und unter Eiskühlung und gutem Rühren portionsweise 3,8 g (20,0 mMol) reines, fein pulverisiertes Tosylchlorid und 15 ml 1 M Natronlauge zugegeben. Nach einstündiger Reaktionsdauer bei Zimmertemperatur wurden in Abständen von jeweils einer halben Stunde noch dreimal die gleichen Mengen Tosylchlorid und 1 M Natronlauge zugegeben und zwölf Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Tosylchlorid wurde danach durch Zugabe von 30 ml 2 M Natronlauge und Erwärmen auf 60° zersetzt; nach ca. 1 Std. war der charak-

teristische Geruch des Tosylchlorids nicht mehr wahrnehmbar. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen mit 2 N Salzsäure gegen Kongorot angesäuert und viermal mit je 150 ml Aether extrahiert. Die Aetherextrakte wurden zweimal mit je 10 ml 50 %iger Kalilauge und einmal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und der Aether über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert. Das farblose, kristalline 4-Isobuten-(1)-yl-N-p-toluolsulfonamid (72) wurde im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, 3,62 g (62 % d.Th.), Smp. 108-110°. Der Mischschmelzpunkt mit authentischem 72 [24] ergab keine Depression.

$C_{16}H_{23}NO_2S$	Ber.	C 65,51 %	H 7,90 %	N 4,78 %	S 10,93 %
(293,44)	Gef.	C 65,53 %	H 7,91 %	N 4,56 %	S 10,68 %

Der nach der Isolierung des sekundären Tosylamids 72 verbliebene salzsaure, wässerige Extrakt wurde mit 20 ml 50 %iger Kalilauge phenolphtalein-alkalisch gemacht und die tertiären Basen dreimal mit je 100 ml Aether extrahiert. Die ätherischen Extrakte wurden zweimal mit je 10 ml 50 %iger Kalilauge und einmal mit 20 ml Wasser gewaschen, vereinigt, über K_2CO_3 sicc. getrocknet und der Aether über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert. Rückstand: 1,198 g tertiäre Basen.

Die gaschromatographische Analyse an 10 % Marlophen auf alkal. CELITE mit He (30 ml/min) bei 140° zeigte das Vorhandensein von drei Substanzen, deren Anteile und Zusammensetzung aus den Kurvenflächen nach der Dreiecksmethode [75] wie folgt bestimmt wurden:

82,3 % 3-(1'-Hydroxy-1'-methyl-aethyl)1-azabicyclo[2.2.2]-octan (35), dessen Retentionsvolumen mit jenem von

authentischem Alkohol 35 identisch war.

15,1 % 3-Isopropyliden-1-azabicyclo[2.2.2]octan (69), dessen Pikrat aus Aethanol Smp. 159-161°, mit einer authentischen Probe [24] keine Smp.-Depression ergab.

2,6 % einer Substanz, welche auf Grund einer Aethoxyl-Bestimmung mit dem Gemisch der tertiären Basen aus 3-(1'-Aethoxy-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (70) bestand.

Zur Bestimmung des Olefinanteils der tertiären Basen wurden 500 mg des Gemisches in 10 ml Eisessig über 50 mg vorhydriertem Platinoxid quantitativ hydriert. Aus der Wasserstoffaufnahme (korrigiert 0,473 mMol) errechnet sich der Anteil an Aminoolefin zu 15,5 %, d.h. 5,7 % bezogen auf das Ausgangsmaterial.

VI. Kinetische Messungen

Die Bestimmung der RGK der Reaktionen sämtlicher in dieser Arbeit untersuchten Systeme erfolgte nach der in diesem Laboratorium bereits mehrfach angewandten konduktometrischen Methode [71].

Durchführung der Messungen

Der verwendete Wasser- bezw. Oelthermostat besass eine Genauigkeit von $\pm$ 0,05°. Als Solvolysiergefäss dienten bei Messungen, welche unterhalb des Siedepunktes des

Lösungsmittels durchgeführt wurden, Glaszylinder mit ca. 30 ml Inhalt, die mit einem die Elektroden *) tragenden Schliffzapfen verschlossen werden konnten. Die Bestimmung der RGK oberhalb des Siedepunktes des Lösungsmittels wurde mit einer in diesem Laboratorium entwickelten hermetisch verschliessbaren Druckzelle durchgeführt.

Es wurden jeweils 10^{-3} M Lösungen der Substanzen in 80 %igem Aethanol (durch Mischen von 1000 g abs. Aethanol [72] mit 317,5 g bidest. Wasser hergestellt [73]) mit zwei Molaequivalenten Triaethylamin eingesetzt. Im Falle der Aminoverbindungen, die als Hydrotosylate eingesetzt wurden, wurden drei Moläquivalente Triaethylamin zugegeben. Dabei wurden die eingewogenen Verbindungen zum thermostatisierten Lösungsmittel-Basen-Gemisch gegeben, gut umgeschüttelt und die sofort wieder in den Thermostaten eingetauchte Messzelle an das Konduktometer angeschlossen. Die Solvolysen wurden über 85-90 % der Reaktion verfolgt.

Auswertung der Messungen

Nach W.E. Rosevear [60] wurden jeweils aus drei Abschnitten einer Kurve nach der unten angeführten Gleichung drei k-Werte bestimmt.

---

*) Die Platinelektroden waren von der Fa. Gerber, Zürich. Sie besassen zwei ca. 60 mm^2 grosse Platinplatten in einem Abstand von ca. 6 mm. Die von der Firma angegebene Zellenkonstante betrug 0,57 cm^{-1}.

$$k = \frac{2.303}{\Delta t} \log \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_3 - \lambda_2}$$

$\Delta t = t_2 - t_1 = t_3 - t_2 =$ entsprach jeweils ungefähr einer Halbwertszeit

λ_1 = Leitfähigkeit zur Zeit t_1

λ_2 = " " " t_2

λ_3 = " " " t_3

Das algebraische Mittel der k-Werte von mindestens zwei Messungen lieferte die RGK bei der betreffenden Temperatur. Der Vertrauensbereich dieses Mittelwertes, innerhalb dessen der wahre Mittelwert mit 99 % Sicherheit liegt, wurde nach Student [65] berechnet (vergl. Kap. II 3, S. 52). Die Aktivierungsparameter wurden wie in Kap. II 3, S. 51 angegeben berechnet. Die Ergebnisse sind in den Tabellten I - III auf den Seiten 54-57 zusammengefasst.

Als Beispiel sei die Solvolyse von 3-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (25) bei 60° angeführt. Die Messpunkte wurden dabei so gewählt, dass das konstante Zeitintervall Δt = 144 sec. betrug.

Zeit (t_n)	Leitfähigkeit λ_n (willkürliche Einheiten)	$\log \frac{\lambda_n - \lambda_{n-3}}{\lambda_{n+3} - \lambda_n}$	$k \times 10^3$ (sec^{-1})
1.Messung			
t_1	30,0		
t_2	68,7	0,36267	5,796
t_3	85,5		
t_4	40,2		
t_5	73,0	0,36229	5,766
t_6	87,3		
t_7	54,3		
t_8	79,2	0,36324	5,802
t_9	90,0		
2.Messung			
t_1	35,9		
t_2	68,7	0,36173	5,764
t_3	83,0		
t_4	50,0		
t_5	74,9	0,36154	5,760
t_6	85,7		
t_7	60,2		
t_8	79,5	0,36511	5,803
t_9	87,9		

C. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss des Verzweigungsgrades von Cα auf Ausmass und Mechanismus der Fragmentierung von γ-Aminoalkoholderivaten untersucht.

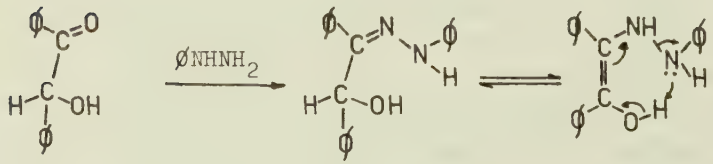
Als Modelle wurden ein tertiäres γ-Aminochlorid, nämlich 3-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (25), sowie ein primäres γ-Amino-p-toluolsulfonat, 3-Tosyloxymethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (27) verwendet. Diese neuen Verbindungen wurden nach konventionellen Methoden hergestellt. Von den zum Vergleich benötigten homomorphen Verbindungen, nämlich 2-(1'-Chlor-1'-methyl-aethyl)-bicyclo[2.2.2]octan (26) und 2-Tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2] octan (28), war das tertiäre Chlorid 26 nicht über den entsprechenden Alkohol 45 herstellbar, weil bei der Umsetzung mit Chlorwasserstoff eine Umlagerung zum isomeren Chlorid 46 eintrat. Das tertiäre Chlorid 26 war aber durch eine Modifikation der Halodecarboxylierung der Carbonsäure 59 erhältlich. Diese Methode empfiehlt sich allgemein zur Herstellung hochverzweigter tertiärer Chloride.

Das tertiäre γ-Aminochlorid 25 reagierte 0,64 Mal so rasch wie das homomorphe Chlorid 26 und ergab 62 % Fragmentierungs-, 30 % Substitutions- und 6 % Eliminationsprodukt. Im Gegensatz dazu reagierte das primäre γ-Aminotosylat 27 ungefähr doppelt so rasch wie sein Homomorphes 28 und zwar unter Bildung von 85 % Fragmentierungs-, 13 % Substitutions- und 2 % Eliminationsprodukt.

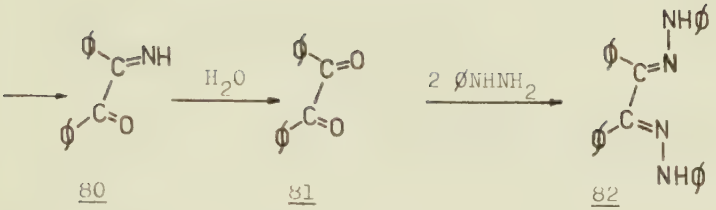
Aus diesen Resultaten wurde geschlossen, dass das

tertiäre γ-Aminochlorid 25 nach dem Zweischritt-Mechanismus fragmentiert, das primäre γ-Aminotosylat hingegen vorwiegend nach dem synchronen Mechanismus. Damit konnte erstmals eine synchrone Fragmentierung bei einem N-C-C-C-X System mit primärer nukleofuger Gruppe nachgewiesen werden. Das unterschiedliche Verhalten des tertiären γ-Aminochlorids 25 und des primären γ-Aminotosylates 27 weist deutlich auf die Bedeutung polarer und sterischer Substituenteneinflüsse auf den Fragmentierungs-Mechanismus hin.

Vor Beginn der vorliegenden Arbeit wurden Versuche zur Aufklärung des Mechanismus der Osazonbildung [78] mit Benzoin (77) als Modellsubstanz durchgeführt. Diese Untersuchungen basierten auf der Annahme, dass als Zwischenprodukt Benzoinphenylhydrazon (78) auftritt und dieses über die tautomere Form 79 in das Ketonimin 80 und Anilin zerfällt. Bei der Acetolyse von 78 entstand als Hauptprodukt tatsächlich Benzil (81), der Vorläufer des Benzoinosazons (82). Dieser Mechanismus entspricht somit in grossen Zügen dem von F. Weygand vorgeschlagenen Weg A [79].



77 78 79



80 81 82

Ø = C_6H_5

Da M.M. Shemyakin et al. [80] ebenfalls auf experimentellem Wege zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen, wurde unsere Untersuchung abgebrochen *).

---

*) vergl. neuerdings H. Simon, G. Heubach u. H. Wacker, Chem. Ber. 100, 3106 (1967).

LITERATURVERZEICHNIS

1) C.A. Grob u. P.W. Schiess, Angew. Chem. 79, 1 (1967).

2) vergl. C.A. Grob und Mitarbeiter, Helv. Chim. Acta 45, 1119 (1962) und folgende Mitteilungen.

3) Unveröffentlichte Versuche von Dr. E. Weiler u. Dr. A. Weiss.

4) C.A. Grob u. W. Schwarz, Helv. Chim. Acta 47, 1870 (1964).

5) U. Burckhardt, C.A. Grob u. H.R. Kiefer, Helv. Chim. Acta 50, 231 (1967).

6) R. D'Arcy, C.A. Grob, Th. Kaffenberger u. V. Krasnobajew, Helv. Chim. Acta 49, 185 (1966).

7) A.T. Bottini, C.A. Grob, E. Schumacher u. J. Zergenyi, Helv. Chim. Acta 49, 2516 (1966).

8) P. Brenneisen, C.A. Grob, R.A. Jackson u. M. Ohta, Helv. Chim. Acta 48, 146 (1965).

9) a) R.A. Wohl, Dissertation, Basel 1965.
b) M. Geisel, Dissertation, Basel 1967.

10) C.A. Grob, F. Ostermayer u. W. Raudenbusch, Helv. Chim. Acta 45, 1672 (1962).

11) F.A. Jenny, Dissertation, Basel 1960.
W. Raudenbusch, Dissertation, Basel 1963.

12) Unveröffentlichte Versuche von Dr. A. Braun.

13) a) V.J. Shiner, Jr., J. Amer. Chem. Soc. 75, 2925 (1953).
b) V.J. Shiner, Jr., B.L. Murr u. G. Heinemann, J. Amer. Chem. Soc. 85, 2413 (1963).
c) M. Nikoletić, S. Borčić u. D.E. Sunko, Tetrahedron 23, 649 (1967).

14) Untersuchungen sind bereits im Gange, vergl. Dissertation von H. Guggisberg.

15) C.A. Grob u. F.A. Jenny, Tetrahedron Letters 1960, 25.

16) H.U. Daeniker u. C.A. Grob, Org. Synthesis 44, 86 (1964).

17) C.A. Grob u. E. Renk, Helv. Chim. Acta 37, 1689 (1954).

18) a) C.R. Noller, Org. Synthesis, Coll. Vol. II, 586 (1943).
b) A. Georg u. P. Bachmann, Helv. Chim. Acta 26, 358 (1943).
c) J.V. Murray, J. Amer. Chem. Soc. 56, 2749 (1934).
d) H. Rupe u. K. von Majewski, Chem. Ber. 33, 3403 (1900).

19) R. Paul u. S. Tchelitcheff, Bull. Soc. chim. France 1954, 982.

20) a) H. Gilman u. P.R. van Ess, J. Amer. Chem. Soc. 55, 1260 (1933).
b) J.F. Arens u. D.A. van Dorp., Rec. Trav. chim. Pays-Bas 65, 338 (1946); 66, 759 (1947).

21) N.G. Gaylord, "Reduction with Complex Metal Hydrides", Chap. 9; Interscience Publishers, 1956.

22) J. Houben, Chem. Ber. 39, 1736 (1906).

23) a) C.A. Grob, "Synthetische Methoden der organischen Chemie", Vorlesungsmanuskript vom Verband Basler Chemiestudierender herausgegeben, 1959.
b) G. Wittig, Angew. Chem. 53, 241 (1940).
c) H. Gilman, Org. Reactions 8, 258 (1954).

24) F. Ostermayer, Dissertation, Basel 1958.

25) R. Grewe, R. Hamann, G. Jacobsen, E. Nolte u. K. Riecke, Annalen 581, 85 (1953).

26) A. Weissberger, E.S. Proskauer, J.A. Riddick u. E.E. Toops, "Technique of Organic Chemistry", Vol. VII, 390; Interscience Publishers, 1955.

27) a) W. Gerrard u. E. Macklen, J. Appl. Chem. 6, 241 (1956).
b) J.J. Howland, D.R. Miller u. J.E. Willard, J. Amer. Chem. Soc. 63, 2807 (1941).

28) J. Schuncke, Z. phys. Chem. 95, 257 (1920).

29) a) H. Suhr, "Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie", S. 44; Springer-Verlag, 1965.
b) J.S. Waugh u. F.A. Cotton, J. phys. Chem. 65, 562 (1961).

30) G.M. Whitesides, D. Holtz u. J.D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. 86, 2628 (1964).

31) M. Kajtar u. L. Radics, Chem. Comm. 1967, 784.

32) a) C.A. Grob, A. Kaiser u. E. Renk, Helv. Chim. Acta 40, 2170 (1957).
b) Th. Kaffenberger, Dissertation, Basel 1966.

33) R. Secka u. O. Tramposch, Chem. Ber. 75, 1379 (1942).

34) a) C.A. Grob, H. Kny u. A. Gagneux, Helv. Chim. Acta 40, 130 (1957).
b) C.A. Grob u. J. Hostyneck, Helv. Chim. Acta 46, 1683 (1963).

35) F. Dressler, Dissertation, Basel 1959.

36) K. Alder, H. Krieger u. H. Weiss, Chem. Ber. 88, 154 (1955).

37) R.S. Wild, Dissertation, Basel 1961.

38) H.C. Brown u. Min-Hon Rei, J. Org. Chem. 31, 1090 (1966).

39) U. Schöllkopf, "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie", Vol. III, S. 72, Verlag Chemie 1960.

40) R. Greenwald, M. Chaykowsky u. E.J. Corey, J. Org. Chem. 28, 1128 (1963).

41) G. van Bist, J.C. Nouls, J. Stokoe, C. Danheux u. R.H. Martin, Bull. Soc. chim. belges 74, 506 (1965).

42) a) C.C. Price u. D.D. Carmelite, J. Amer. Chem. Soc. 88, 4039 (1966).

b) J.J. Bloomfield, J. Org. Chem. 27, 2742 (1962).

c) D. Martin, A. Weise u. H.J. Niclas, Angew. Chem. 79, 340 (1967).

43) J.K. Kochi, J. Org. Chem. 30, 3265 (1965).

44) C.A. Grob, M. Ohta u. A. Weiss, Angew. Chem. 70, 343 (1958).

45) J.K. Kochi, J. Amer. Chem. Soc. 87, 1811 (1965).

46) High-resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra Catalog (1,2), Varian Associates, Palo Alto, Calif.

47) a) C.A. Grob u. J. Zergenyi, Helv. Chim. Acta 46, 2658 (1963).

b) P.D. Bartlett u. E.B. Lefferts, J. Amer. Chem. Soc. 77, 2804 (1955).

48) J.J. Bloomfield u. P.V. Fennessey, Tetrahedron Letters 1964, 2273.

49) K. Alder u. E. Windemuth, Chem. Ber. 71, 1939 (1938).

50) A.W. Ruddy, J. Amer. Chem. Soc. 73, 4096 (1951).

51) M. Jackman, C. Bolen, F.C. Nachold, B.F. Tullar u. S. Archer, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2301 (1949).

52) K. Ziegler u. H. Ohlinger, Annalen 495, 84 (1932).

53) J. Cason, G. Sumrell u. R.S. Mitchell, J. Org. Chem. 15, 850 (1950).

54) a) W. Wenner, Org. Synthesis 32, 92 (1952).
b) F.A. Jenny, Dissertation, Basel 1960.
c) R.A. Turner, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1607 (1946).
d) C.S. Marvel u. W.F. Tuley, Org. Synthesis, Coll. Vol. I, 283 (1932).

55) K.N. Campbell, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1844 (1946).

56) a) L. Bouveault, Bull. Soc. chim. France 9, 368 (1892).
b) F.G. Mann u. J.W.G. Porter, J. Chem. Soc. 1945, 751.

57) O. Hinsberg u. J. Kessler, Chem. Ber. 38, 906 (1905).

58) H. Roth u. E. Heuser, "Houben-Weyl", Vol. 2, 456 (1953).

59) siehe z.B. J. Eggert, L. Hock u. G. Schwab, "Lehrbuch der physikalischen Chemie", S. 574 ff., S. Hirzel Verlag Stuttgart, 1960.

60) W.E. Rosevear, J. Amer. Chem. Soc. 53, 1651 (1931).

61) E. Asmus, "Einführung in die höhere Mathematik und ihre Anwendungen", S. 359 ff., Walter De Gruyter u. Co., Berlin 1959.

62) a) A. Streitwieser, jr., Chem. Rev. 56, 571 (1956).
b) " "Solvolytic Displacement Reactions", S. 7 ff., McGraw-Hill Book Company, 1962.

63) a) A.A. Frost u. R.G. Pearson, "Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen", Kap. 5, Verlag-Chemie, 1964.
b) H. Pelzer u. E. Wigner, Z. phys. Chem. B 15, 445 (1932).

64) H. Kienitz, "Houben-Weyl", Vol. III/1, 573 ff. (1955).

65) a) Student, "The Probable Error of a Mean", Biometrika (London) 6, 1 (1908).
b) A. Lindner, "Statistische Methoden", S. 156 ff., Verlag Birkhäuser, Basel 1951.

66) A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", S. 193, 3. Auflage, Longmans, 1963.

67) Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Vol. 2, S. 449 ff. (1953).

68) U. Schoellkopf, Angew. Chem. 71, 260 (1959).

69) H. Rapoport u. A.R. Williams, J. Amer. Chem. Soc. 47, 1777 (1949).

70) H. Gilman u. F. Schulze, J. Amer. Chem. Soc. 47, 2002 (1925).

71) a) C.A. Grob, H.P. Fischer, H. Link u. E. Renk, Helv. Chim. Acta 46, 1190 (1963).
b) T. Shedlovsky, in A. Weissberger "Technique of Organic Chemistry", Physical Methods, Vol. II, S. 1011, Interscience Publishers, Inc., 1946.

72) A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", S. 167, 3. Auflage, Longmans, 1963.

73) E. Grunwald u. S. Winstein, J. Amer. Chem. Soc. 70, 846 (1948).

74) A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", S. 326, 3. Auflage, Longmans, 1963.

75) A.I.M. Keulemans, "Gas Chromatography", S. 32, Reinhold Publishing Corporation, 1962.

76) vergl. z.B. C.A. Grob, H.R. Kiefer, H.J. Lutz u. H.J. Wilkens, Helv. Chim. Acta 50, 416 (1967).

77) E.L. Eliel, Angew. Chem. 77, 784 (1965).

78) E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 821 (1887).

78) E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 2114 (1890).

79) F. Weygand, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 73, 1284 (1940).

80) M.M. Shemyakin, V.I. Maimind, K.M. Ermolaev u. E.M. Bamdas, Tetrahedron 21, 2771 (1965).

CURRICULUM VITAE

Ich, Hansjörg Gerold Enderle, wurde am 28. März 1931 als zweiter Sohn des Bundesbahn-Oberinspektors Fridolin Enderle und seiner Ehefrau Margarete geb. Litterst in Gengenbach/Baden (Deutschland) geboren.

Nach vier Klassen Volksschule in Wilferdingen/Baden und Ettlingen/Baden besuchte ich die Gymnasien in Ettlingen, Bretten, Kenzingen und Emmendingen/Baden, wo ich 1950 meine Reifeprüfung ablegte.

Meine darauffolgende Ausbildung am Technikum für Chemie und Physik in Isny/Allgäu (Deutschland) schloss ich 1953 mit dem Staatsexamen für Chemotechniker vor der Prüfungskommission des Kultusministeriums Tübingen ab. Danach war ich von 1953 bis 1961 als Chemotechniker bei der Firma Aluminium-Hütte Rheinfelden GmbH in Rheinfelden/Baden tätig.

Im Sommersemester 1961 begann ich mein Chemiestudium an der Universität Basel. Das 1. Vordiplom in Chemie legte ich 1962, das 2. Vordiplom in Chemie und das Examen in Farbenchemie 1963 ab. Im April 1964 bestand ich das Diplomexamen in Chemie an der Universität Basel.

Unter Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob begann ich 1964 am Institut für organische Chemie der Universität Basel meine Doktorarbeit, wobei ich gleichzeitig zum Unterhalt meiner Familie und zur Finanzierung meines Studiums als Bibliothekar des Chemischen Instituts tätig war.

1955 heiratete ich meine jetzige Ehefrau Ilse geb. Kunz. 1962 wurde meine Tochter Nicole und 1965 mein Sohn Thilo geboren.

Meine Ausbildung während meines Studiums an der Universität Basel verdanke ich den folgenden Herren Professoren und Dozenten:

E. Baumgartner, P. Bearth, M. Brenner, H. Brintzinger, P. Buchner, P. Diehl, H. Erlenmeyer, S. Fallab, C.A. Grob, P. Hemmerich, P. Huber, W. Kuhn, H. Labhart, A. Marxer, E. Miescher, B. Prijs, T. Reichstein, P.W. Schiess, P. Schmid, H. Schwander, H. Seiler, Ch. Tamm, M. Thuerkauf, E. Wenk, R. Witzinger, R.F. Zürcher.